



Open Archive TOULOUSE Archive Ouverte (OATAO)

OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible.

This is an author-deposited version published in : <http://oatao.univ-toulouse.fr/Eprints ID : 4175>

To cite this version :

SEGURET, Clément. *Le débit de filtration glomérulaire chez le chat : étude bibliographique* . Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Toulouse 3, 2010, 108 p.

Any correspondance concerning this service should be sent to the repository administrator: staff-oatao@inp-toulouse.fr.

Le débit de filtration glomérulaire chez le chat : étude bibliographique

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VETERINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2010
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par
Clément, Pierre, Michel SEGURET
18 septembre 1985, Toulouse

Directeur de thèse : M. le Professeur Hervé Lefèbvre

JURY

PRESIDENT :
M. Jacques POURRAT

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSEESSEUR :
M. Hervé LEFEBVRE
M. Brice REYNOLDS

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Ingénieur de recherche à l'Ecole Nationale Vétérinaire de
TOULOUSE

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jacques Pourrat
Qui nous a fait l'honneur de présider notre jury
Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur Hervé Lefèbvre, notre directeur de thèse
Pour son intérêt pour notre travail, pour sa patience
Sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Brice Reynolds
Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse
Sincères remerciements.

Dédicaces

A mes parents,
pour leur soutien permanent, pour leur amour, remerciements éternels.

A ma sœur Emilie,
pour notre complicité, nos voyages, sa pêche permanente, reviens bosser en France stp.

A mon frère Vincent,
que j'aime beaucoup malgré nos styles opposés, dis tu m'inviteras à tes soirées commerce ?

A tous les membres de ma famille,
pour leur gentillesse, leur soutien, pour tous ces repas de familles que je trouvais interminables, enfant, mais que j'apprécie beaucoup maintenant.

A Sergio, mon beau-frère,
pour son accent, pour son humour, tu me fais bien marrer amigo!

A Arnaud, mon meilleur pote,
pour nos 400 coups, nos vacances, notre goût prononcé pour le sport, et ce n'est que le début...!!!

A Seb, Yo et Jo
mes plus anciens amis, les meilleurs quoi !

A Audrey et Romain,
mes 2 bitterois préférés, pour les férias et les soirées billard.

A Marine,
toujours motivée pour bouger et prendre l'apéro, à notre passion pour l'avion.

A Julien,
pour notre amitié forte malgré la distance, Patagonia forever !

A François,
pour nos délires en eaux vives, "Carlos ta bouche !", pour son courage et sa détermination dans les périodes difficiles !

A Vince,
ancien coureur de jupon devenu pantouflard, pour ses blagues pourries, nos voyages, couscous !!!

A Sylvain M,
mon ancien coloc', pour ses blagues salasses, son amour pour la canine, son petit tube, son appart transformé en jungle et ses nuits bruyantes.

A la Crub,
mon ancienne coloc', pour sa tutti frutti attitude, sa passion pour le saucisson et le rangement.

A Estelle,
pour sa motivation permanente, son kéké boy et sa réputation sulfureuse (Dr S***).

A Cassou,
pour les multiples apéros dans son appart, pour ses danses caliente, son goût pour le péché et l'aumônerie.

Au couple Lourd,
les rois de la boom, à quand la prochaine?

A Stef,
pour sa blonde attitude, ses coups de fils XXL qui animent mes soirées.

A Sophie,
ma poulotte préférée, pour nos parties de grimpette, pour notre voyage au pays de la bière.

A mon super groupe de weekend et bien d'autres que j'apprécie (Marilou, Marion B, Bibi, Shyk, Canari, Amandine P, Aude B, Nathou, Fanny C, Béa, Sandrine B, Marie B, Caro D, Romain M, Elodie P, ...).

A tous mes poulots que j'adore (Coust, Vince B, Sandra J, Stouf, Raph, Papa, Chimoun, Marion C, Mélanie D, Guillaume B, Mathieu G, Nico R, Bala, Francou, Hadrien F, Lea G, Julia F, Laetitia J, Moretti S, Robin P, Greg, Bodow, Sandrine R, Popo, Julien T,...).

A toute l'équipe de la clinique de la Rivière,
pour mes nombreux stages, pour leur accueil et leur ambiance, très bons souvenirs.

PLAN

INTRODUCTION	6
PARTIE I : LA FILTRATION GLOMERULAIRE	7
I. Rappels anatomiques	8
II. Physiologie de la filtration glomérulaire	14
PARTIE II : PRINCIPE DE CLAIRANCE	17
I. Définition	18
II. Caractéristiques du marqueur de filtration idéal	18
III. Clairance urinaire	19
IV. Clairance plasmatique	20
V. Indexation de la clairance	30
PARTIE III : LES DIFFERENTES TECHNIQUES DE MESURE DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ LE CHAT	31
I. Considérations générales	32
II. Méthodes de clairance urinaire	33
III. Méthodes de clairance plasmatique	41
IV. Une méthode alternative : la scintigraphie rénale	53
V. Avantages et inconvénients des principales méthodes de mesure du débit de filtration glomérulaire chez le chat	58
VI. Synthèse de toutes les valeurs de débit de filtration glomérulaire obtenues chez le chat sain	60
PARTIE IV : INTERET CLINIQUE DE LA MESURE DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE	63
I. Mesure du débit de filtration glomérulaire lors d'insuffisance rénale chronique	64
II. Mesure du débit de filtration glomérulaire lors d'hyperthyroïdie	66
III. Autres utilisations de la mesure du débit de filtration glomérulaire	69
CONCLUSION	72
BIBLIOGRAPHIE	73
ANNEXES	82
Liste des figures	101
Liste des tableaux	102
Liste des encadrés	103
Liste des abréviations	104
SOMMAIRE	105

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique est une affection très courante en clinique chez les chats. Elle affecte environ 35 % des chats âgés (Krawiec et Gelberg 1989). Cette maladie présente une évolution irréversible par la perte progressive des néphrons fonctionnels et son issue est fatale dans la majorité des cas. Une détection précoce de cette maladie permettrait d'optimiser l'efficacité des traitements et d'allonger la durée de vie des patients en ralentissant la destruction des néphrons. Cependant, les paramètres utilisés dans la pratique courante vétérinaire ne permettent qu'un diagnostic tardif de cette maladie. L'augmentation de l'azotémie (c'est-à-dire une concentration plasmatique de créatinine et/ou d'urée anormalement élevée) n'est décelée que lorsque l'animal a perdu 75 % de ses néphrons fonctionnels (Finco 1995b).

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est considéré comme le meilleur paramètre pour évaluer la fonction rénale globale, car il est directement corrélé à la masse rénale fonctionnelle. Il peut être utilisé pour permettre un diagnostic plus précoce de l'insuffisance rénale chronique, par exemple sur un animal polyurique mais non-azotémique.

La mesure du DFG peut également être répétée et permettre d'établir un pronostic plus fiable pour les propriétaires. De nombreux médicaments étant éliminés par voie urinaire, la connaissance et le suivi du DFG peut s'avérer utile afin d'ajuster la posologie de ces médicaments chez l'individu insuffisant rénal et ainsi d'éviter des surdosages. De nombreux médicaments étant néphrotoxiques (aminosides, produits de chimiothérapie,...), la détermination du DFG chez l'individu sain pourrait permettre un choix raisonné de la molécule et de sa posologie ainsi qu'un suivi de la fonction rénale tout au long du traitement (Twardock et coll 1991).

La méthode de référence pour quantifier le DFG chez le chat est la clairance urinaire de l'inuline. Cependant, cette technique présente de nombreux inconvénients pour une utilisation courante par les vétérinaires praticiens. Ainsi, de nombreuses techniques utilisant différents marqueurs ont été proposées pour tenter de simplifier la mesure du DFG et de permettre l'utilisation de cet outil dans la pratique courante de la médecine vétérinaire.

L'objectif de cette étude est de réaliser une synthèse de toutes les méthodes testées pour estimer le DFG chez le chat et d'en répertorier les résultats chez les chats sains ainsi que dans des conditions cliniques. La première partie de ce travail explique les bases anatomiques et physiologiques de la filtration glomérulaire. Les notions de clairance urinaire et plasmatique qui sont la pierre angulaire des méthodes d'estimation du DFG sont présentées dans la seconde partie. La troisième partie répertorie les différentes techniques de mesure du DFG et les compare aux méthodes de référence. Les valeurs de DFG obtenues dans des conditions physiologiques sont également présentées. La quatrième partie expose les applications cliniques de la mesure du DFG.

PARTIE I : LA FILTRATION GLOMERULAIRE

I. RAPPELS ANATOMIQUES

I.1. ANATOMIE DU NEPHRON

L'unité anatomique et fonctionnelle du rein est le néphron. Chaque néphron est composé d'un corpuscule rénal (encore appelé corpuscule de Malpighi), par lequel le sang est filtré, et de segments tubulaires, où le filtrat glomérulaire est transformé en urine (figure 1).

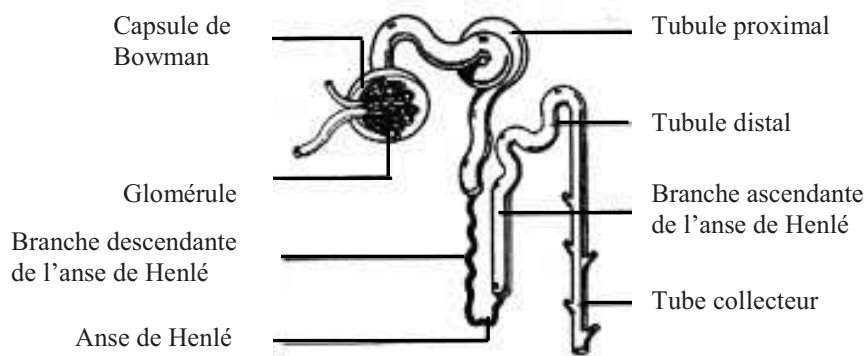


Figure 1 : Structure schématique d'un néphron (d'après Barrows 1997).

I.2. ORGANISATION DU CORPUSCULE DE MALPIGHI

Le corpuscule de Malpighi (figure 2) correspond au segment initial du néphron, au niveau duquel s'effectue la filtration plasmatique qui permet la formation d'urine primitive. Le chat possède environ 190 000 corpuscules de Malpighi par rein (Osborne et Fletcher 1995).

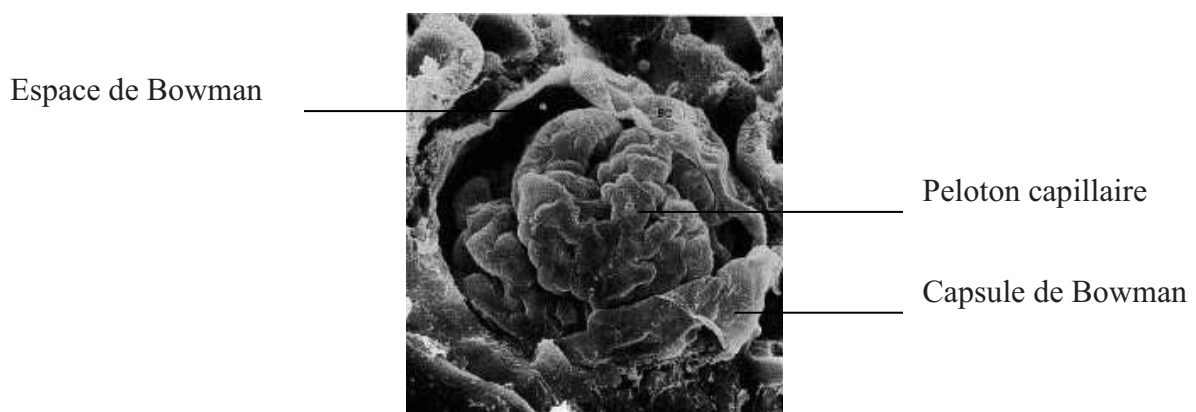


Figure 2 : Corpuscule rénal en microscopie électronique (d'après Verlander 1997).

Le corpuscule de Malpighi est composé de deux parties (Osborne et Fletcher 1995) :

- les vaisseaux capillaires issus de l'artériole afférente et maintenus par un tissu conjonctif lâche, le mésangium. Ce réseau capillaire porte le nom strict de glomérule rénal.
- la capsule de Bowman qui est l'enveloppe périphérique entourant le glomérule et constituant l'extrémité aveugle du tubule contourné proximal.

Deux pôles peuvent donc être distingués dans le corpuscule de Malpighi (figure 3) :

- un pôle vasculaire : au niveau de la zone d'entrée de l'artère afférente et de sortie de l'artère efférente.
- un pôle urinaire : au niveau de la zone de jonction entre la chambre glomérulaire et le tube contourné proximal, à l'opposé du pôle vasculaire.

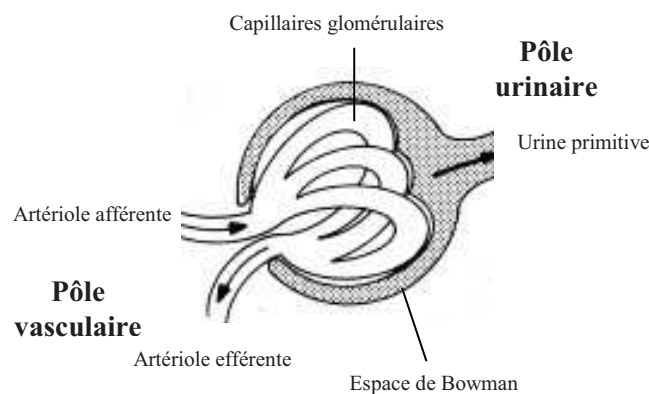


Figure 3 : Structure schématique du glomérule (d'après Verlander 1997).

I.2.1. Réseau de capillaires glomérulaires

L'artériole afférente pénètre dans la capsule de Bowman au pôle vasculaire puis se divise en plusieurs branches capillaires (deux à cinq). Chacune de ces branches se ramifie en un réseau serré de capillaires anastomosés qui chemine vers le pôle urinaire puis retourne vers le pôle vasculaire. Ainsi, ce réseau de capillaires glomérulaires est subdivisé en lobules possédant chacun une portion capillaire afférente et une portion efférente. Les portions capillaires efférentes de chaque lobule se rassemblent ensuite pour former l'artériole efférente qui draine le glomérule.

Ce réseau capillaire est donc qualifié d'admirable car il présente la particularité d'être situé entre deux artérioles.

I.2.2. Capsule de Bowman

La capsule de Bowman est constituée de 2 feuillets de cellules épithéliales (figure 4) :

- le feuillet interne ou viscéral (podocytes) qui couvre les capillaires du glomérule.
- Le feuillet externe ou pariétal qui est en continuité avec l'épithélium du tube contourné proximal au niveau du pôle urinaire du glomérule.

Les deux feuillets sont en continuité au niveau du pôle vasculaire.
L'espace entre ces deux feuillets constitue la chambre glomérulaire ou espace de Bowman. Elle correspond au site de collection de l'urine primitive (filtrat glomérulaire) qui est ensuite conduite directement dans le premier segment du tube proximal.

I.2.3. Mésangium

Le mésangium (figure 4) est un tissu interstitiel composé de cellules mésangiales et d'une matrice intercellulaire. Il occupe la région axiale du glomérule et forme un réseau conjonctif qui maintient l'intégrité structurale du réseau de capillaires glomérulaires. Le mésangium et les capillaires glomérulaires sont enfermés dans un compartiment unique entouré par la membrane basale glomérulaire. Les cellules mésangiales sont des fibroblastes spécialisés ayant des propriétés contractiles et macrophagiques. Elles peuvent synthétiser de la matrice extracellulaire et du collagène. Elles sécrètent des prostaglandines, des endothélines et des cytokines. En se contractant, sous l'influence d'hormones, les cellules mésangiales influencent la filtration glomérulaire en contrôlant le débit sanguin dans les capillaires.

Artériole afférente

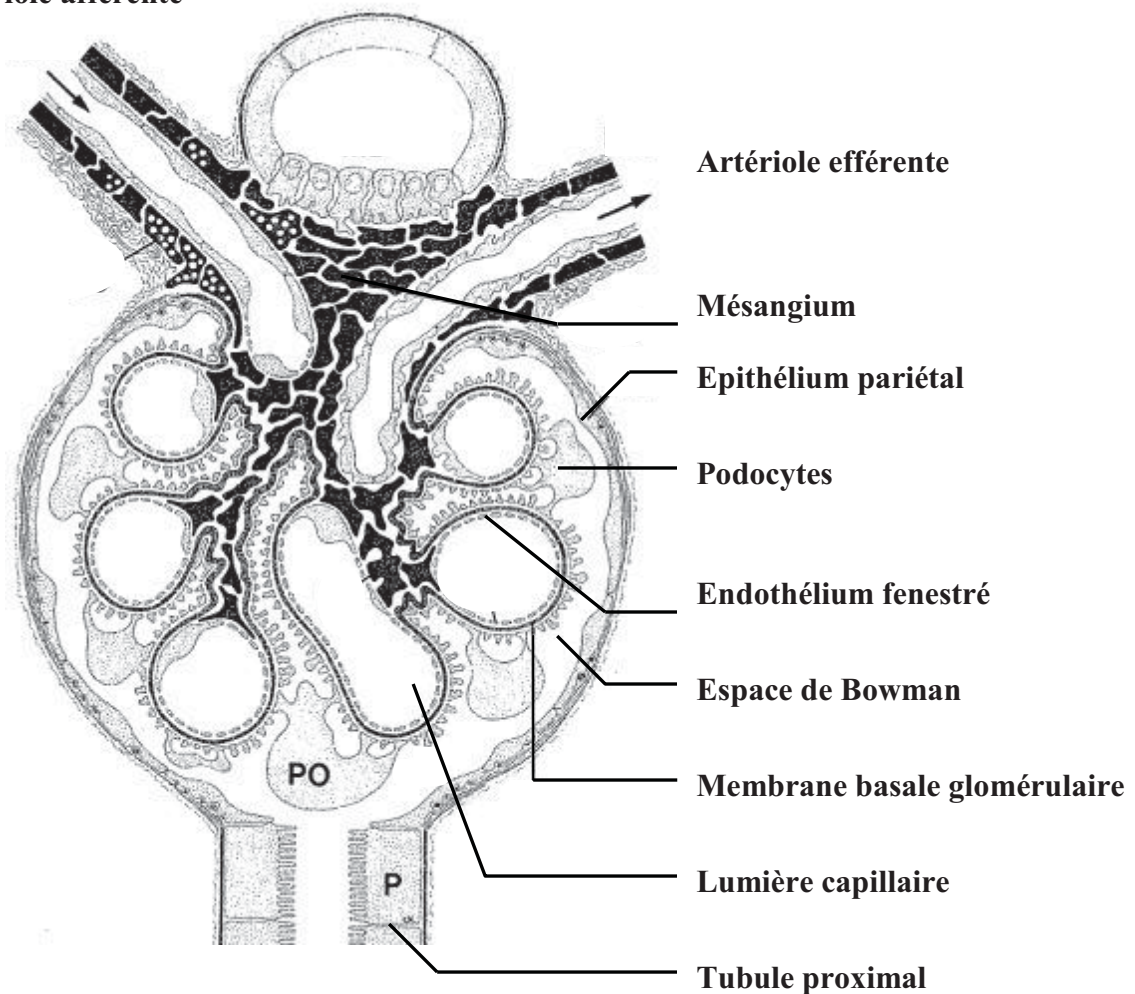


Figure 4 : Coupe détaillée d'un glomérule (d'après Kriz et Kaissling 1992).

I. 3. HISTOLOGIE DU FILTRE GLOMERULAIRE

Le sang pénétrant dans le corpuscule de Malpighi par l'artériole afférente est filtré au niveau du réseau de capillaires glomérulaires et aboutit à la formation d'une urine primitive ou filtrat glomérulaire dans la chambre glomérulaire.

Cette filtration s'effectue à travers une barrière (ou filtre) particulière comportant trois couches (Kriz et Kaissling 1992) (figure 5 et 6) :

- l'endothélium fenestré des capillaires
- la membrane basale
- l'épithélium viscéral de la capsule de Bowman (podocytes)

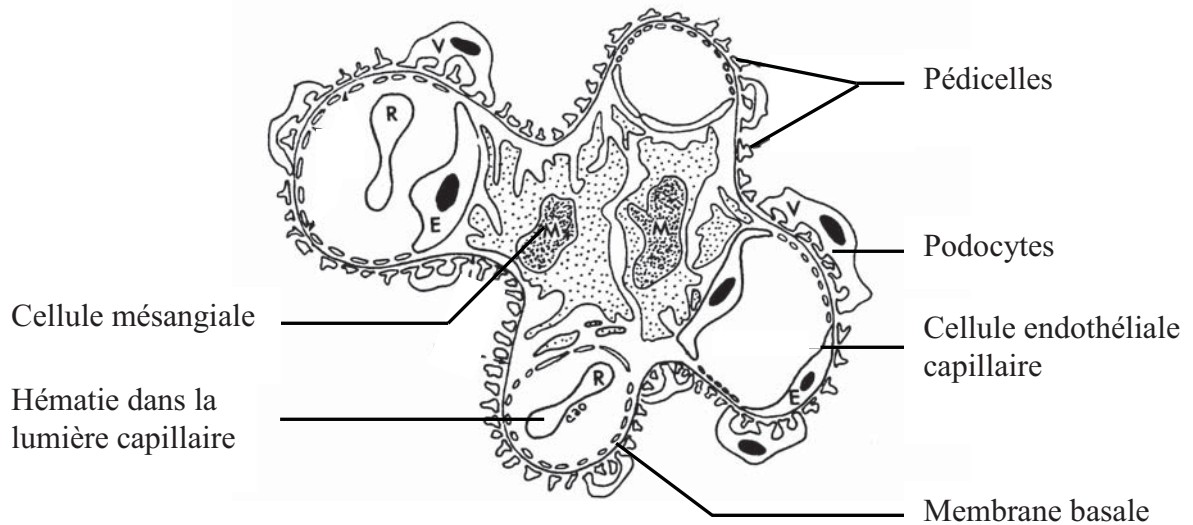


Figure 5 : Illustration schématique de l'ultrastructure d'un glomérule (d'après Osborne et Fletcher 1995).

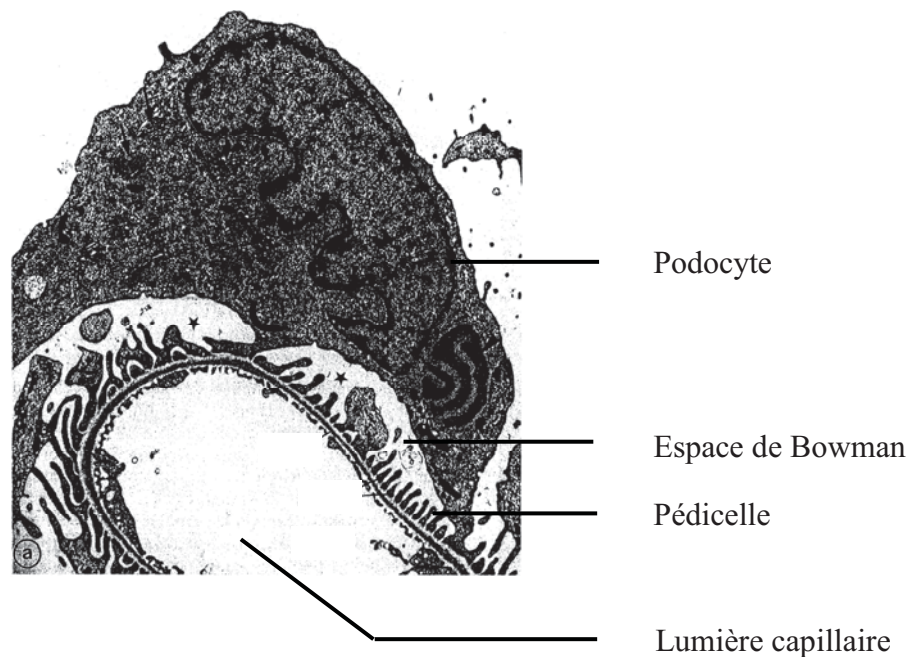


Figure 6 : Ultrastructure d'un glomérule en microscopie électronique (d'après Koeppen et Stanton 2001).

I. 3. 1. Endothélium fenestré des capillaires

L'endothélium des capillaires glomérulaires est constitué d'une couche unicellulaire présentant de nombreux pores, il porte donc le nom d'endothélium fenestré. Ces pores sont larges (50 – 100 nm), représentant environ 20% de la surface endothéliale. Ils ne possèdent pas de diaphragme contrairement aux capillaires fenestrés des autres régions de l'organisme. Cet endothélium permet le passage de certaines substances, telles que l'eau, le sodium, l'urée, le glucose et de petites protéines. Le diamètre de ces pores empêche la traversée de cellules sanguines et de molécules dont le poids moléculaire est égal ou supérieur à 68000 Da. Les cellules endothéliales possèdent en outre à leur surface des protéines chargées négativement qui empêchent le passage de grosses protéines anioniques.

I. 3. 2. Membrane basale

La membrane basale glomérulaire est une structure acellulaire relativement épaisse (110 – 190 nm), composée de collagène et de diverses glycoprotéines. Elle correspond vraisemblablement à la fusion de deux basales, celle de l'endothélium capillaire et celle du feuillet interne de la capsule de Bowman. Elle est formée de trois couches : la *lamina rara interna* (en contact avec l'endothélium), la *lamina densa* (intermédiaire) et la *lamina rara externa* (en contact avec les podocytes). Elle contient des glycoprotéines possédant des charges négatives et donc participe à la rétention des protéines chargées.

I. 3. 3. Podocytes

L'épithélium viscéral de la capsule de Bowman est constitué de cellules appelées podocytes. Ces cellules reposent sur la membrane basale glomérulaire et entourent les capillaires glomérulaires. Les podocytes présentent des prolongements cytoplasmiques primaires (pieds de premier ordre). Ces prolongements primaires se divisent au contact des capillaires en de nombreux prolongements secondaires (pieds de deuxième ordre ou pédicelles). Les pédicelles s'interdigitent avec les prolongements primaires et secondaires d'autres podocytes constituant ainsi une sorte de réseau complexe de petites fentes appelées fentes de filtration (diamètre de 25 à 60 nm) (figure 7 et 8). Les fentes de filtration sont recouvertes par un mince diaphragme de 4 nm d'épaisseur. Les pédicelles sont recouverts d'un manteau de glycoprotéines chargées négativement. Les podocytes possèdent également une fonction phagocytaire qui leur permet de capter les macromolécules ne pouvant diffuser à travers la membrane basale.

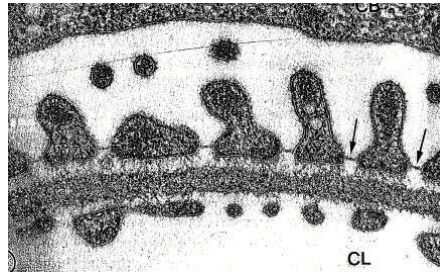


Figure 7 : La barrière de filtration en microscopie électronique (les flèches indiquent les fentes de filtration) (d'après Kriz et Kaissling 1992).

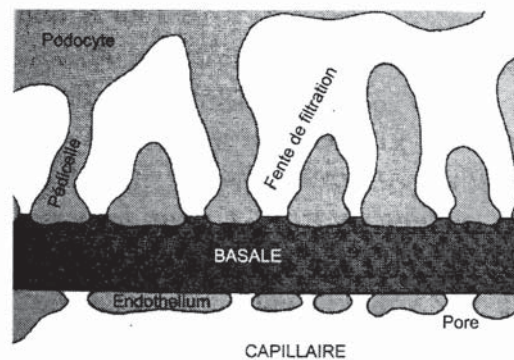


Figure 8 : Structure schématique de la barrière de filtration (d'après Beaumont et Cassier 2000).

I.4. SELECTIVITE DU FILTRE GLOMERULAIRE

La barrière de filtration a une perméabilité sélective. Le débit de filtration dépend de la taille et de la charge des molécules. Les fentes de filtration entre les pédicelles et le réseau dense de la membrane basale sont principalement responsables de la sélectivité par la taille. La sélectivité par la charge est due aux nombreuses glycoprotéines chargées négativement présentes dans les trois couches du filtre. L'eau, les électrolytes et les petits composants organiques (ex : glucose) sont librement filtrés. Les macromolécules de poids moléculaire supérieur à 69 000 Da ou de rayon moléculaire supérieur à 4 nm ne sont pas filtrées. Les molécules ayant un rayon inférieur à 2 nm sont filtrées librement, quelque soit leur charge. Les molécules de rayon compris entre 2 et 4.2 nm sont filtrées selon leur charge électrique (Kriz et Kaissling 1992).

II. PHYSIOLOGIE DE LA FILTRATION GLOMERULAIRE

La filtration est un phénomène passif qui résulte de différences de pressions entre les capillaires glomérulaires et l'espace de Bowman.

II.1. FACTEURS DETERMINANT LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

II.1.1. Pressions et gradients impliqués dans la filtration

Les forces en présence sont (figure 9) :

- la pression hydrostatique dans les capillaires glomérulaires : P_{hcg}
- la pression hydrostatique dans l'espace de Bowman : P_{heb}
- la pression oncotique dans les capillaires glomérulaires : P_{ocg}
- la pression oncotique dans l'espace de Bowman : P_{oeb} (Finco 1995a)

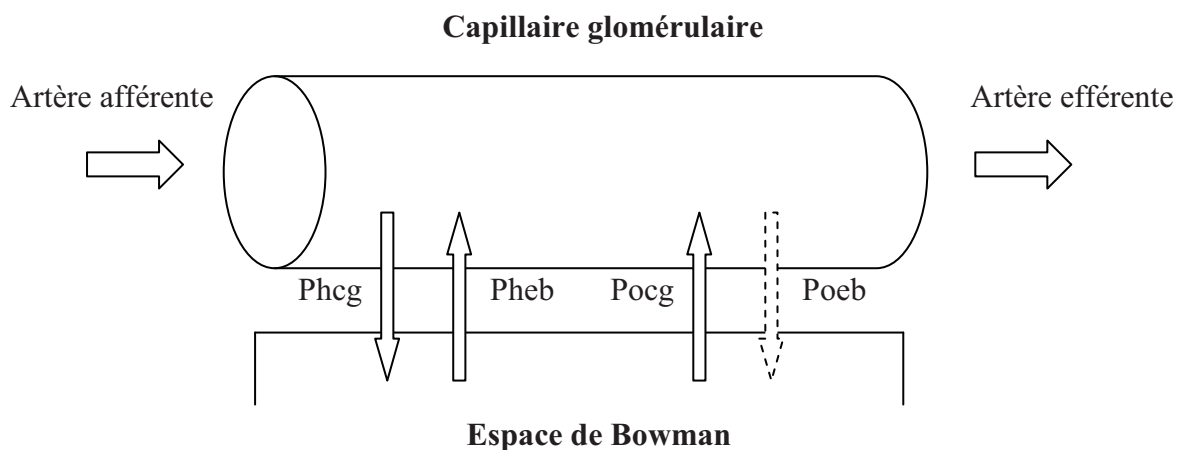


Figure 9 : Les pressions hydrostatiques et oncotiques s'exerçant entre le capillaire glomérulaire et l'espace de Bowman.

Ces forces définissent des gradients de pression hydrostatique et oncotique qui régissent le débit de filtration glomérulaire.

Le gradient de pression hydrostatique correspond à la différence entre la pression hydrostatique dans les capillaires glomérulaires et la pression hydrostatique dans l'espace de Bowman :

$$\Delta P_h = P_{hcg} - P_{heb}$$

Ce gradient favorise la formation d'ultrafiltrat glomérulaire.

Le gradient de pression oncotique est défini par la différence entre la pression oncotique dans les capillaires glomérulaires et la pression oncotique dans l'espace de Bowman :

$$\Delta P_o = P_{ocg} - P_{oeb}$$

Ce gradient s'oppose à la formation d'ultrafiltrat glomérulaire.

II.1.2. Pression nette d'ultra-filtration

La différence entre ces deux gradients définit la pression nette d'ultrafiltration :

$$\begin{aligned} P_f &= \Delta P_h - \Delta P_o = (P_{hcg} - P_{heb}) - (P_{ocg} - P_{oeb}) \\ &= P_{hcg} - P_{heb} - P_{ocg} + P_{oeb} \end{aligned}$$

Dans les conditions normales, la concentration de protéines dans le filtrat glomérulaire est tellement faible que la pression oncotique dans l'espace de Bowman (P_{oeb}) est considérée comme négligeable.

La pression nette d'ultrafiltration devient alors :

$$P_f = P_{hcg} - P_{heb} - P_{ocg}$$

La pression hydrostatique dans les capillaires glomérulaires P_{hcg} peut donc être considérée comme la seule force favorisant la formation d'ultrafiltrat glomérulaire.

Il est généralement accepté que ΔP_h est quasiment constante le long des capillaires glomérulaires. Cependant, à mesure que le sang parcourt les capillaires glomérulaires, la libre filtration de l'eau conduit à une augmentation progressive de la concentration de protéines non filtrées dans les capillaires glomérulaires et donc de la pression oncotique P_{ocg} . Par conséquent, ΔP_o augmente le long des capillaires glomérulaires et la pression nette d'ultrafiltration ($P_f = \Delta P_h - \Delta P_o$) diminue. Un équilibre des pressions de filtration ($P_f = 0$) conditionnant une absence de filtration dans la portion restante des capillaires a été documenté chez certaines lignées de rat (Brenner et coll 1972). Chez le chat, cet équilibre ne semble jamais atteint selon l'étude de Brown (Brown 1993, cf infra), la filtration s'effectue donc sur toute la portion fenestrée des capillaires glomérulaires.

II.1.3. Débit néphronique et débit de filtration glomérulaire total

Le débit néphronique DFGn correspond au débit de filtration glomérulaire de chaque néphron et est défini par :

$$DFGn = K_f \times P_f = K_f \times (P_{hcg} - P_{heb} - P_{ocg})$$

K_f correspond au coefficient d'ultrafiltration. Il dépend de la perméabilité des capillaires glomérulaires et de la surface glomérulaire disponible pour la filtration.

Le débit de filtration glomérulaire total est défini :

$$DFG = DFGn \times nb$$

nb correspondant au nombre total de néphrons.

Tout facteur modifiant ces forces peut donc modifier le débit de filtration :

- une diminution de la pression hydrostatique artériolaire (ex : choc, hypovolémie, déshydratation) peut diminuer le DFG si la pression artérielle baisse en dessous des seuils d'autorégulation ou si ces mécanismes d'autorégulation dysfonctionnent.
- une augmentation de la pression osmotique sanguine (ex : sévère déshydratation) diminue le DFG.
- une augmentation de la pression hydrostatique dans les tubules et dans l'espace de Bowman (ex : obstruction des voies urinaires) diminue le DFG.

II. 2. QUANTIFICATION DES FORCES DETERMINANT LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ LE CHAT

Brown a quantifié les facteurs déterminants le DFG chez le chat par des techniques de microponction (Brown 1993).

Les différentes valeurs de pression hydrostatique mesurées ont été les suivantes :

- Pression hydrostatique dans les capillaires glomérulaires :
 $P_{hcg} = 58.0 \pm 1.4 \text{ mmHg}$ (moy \pm SEM)
- Pression hydrostatique dans l'espace de Bowman (considérée équivalente à la pression hydrostatique au début du tubule proximal) : $P_{heb} = 18.0 \pm 0.9 \text{ mmHg}$
- Gradient moyen de pression hydrostatique : $\Delta P_h = 40.0 \pm 1.8 \text{ mmHg}$

Les différentes valeurs de pression oncotiques mesurées ont été :

- Le gradient de pression oncotique ΔP_{o1} dans la portion afférente des capillaires glomérulaires correspond à la pression oncotique dans les capillaires glomérulaires dans cette même portion P_{ocg1} , donc : $\Delta P_{o1} = P_{ocg1} = 15.1 \pm 0.9 \text{ mmHg}$
- Le gradient de pression oncotique ΔP_{o2} dans la portion efférente des capillaires glomérulaires correspond à la pression oncotique dans les capillaires glomérulaires dans cette même portion P_{ocg2} , il était donc : $\Delta P_{o2} = P_{ocg2} = 28.4 \pm 2.1 \text{ mmHg}$
- Le gradient de pression oncotique moyen était : $\Delta P_{om} = 21.8 \pm 1.4 \text{ mmHg}$

La pression nette d'ultrafiltration moyenne était donc :

$$P_{fm} = \Delta P_h - \Delta P_{om} = 18.2 \pm 1.5 \text{ mmHg}$$

Le débit néphronique obtenue par des mesures de microponction était :

$$DFG_n = 29.4 \pm 3.0 \text{ nl/min}$$

Le coefficient d'ultrafiltration a été alors calculé :

$$K_f = DFG_n / (\Delta P_h - \Delta P_o) = 1.76 \pm 0.29 \text{ nl/min/mmHg}$$

Remarques :

- Dans cette étude, ΔP_h reste toujours supérieur à ΔP_o ce qui est en faveur de l'absence d'équilibre de pressions chez le chat :

$P_f = \Delta P_h - \Delta P_{o2} = 11.6 \pm 1.9 \text{ mmHg} > 0$ dans la portion efférente des capillaires glomérulaires, donc la pression nette d'ultrafiltration ne s'annule jamais chez le chat.

- Le débit néphronique a été également obtenu en divisant le DFG du rein gauche mesuré par clairance urinaire ($1.41 \pm 0.12 \text{ ml/min/kg}$) par le nombre de néphrons mesuré ($175.2 \pm 13.6 \times 10^3/\text{rein}$), soit $DFG_n = 31.3 \pm 4.6 \text{ nl/min}$. Une bonne corrélation a été trouvée entre les résultats des 2 méthodes de mesure.

PARTIE II : PRINCIPE DE CLAIRANCE

I. DEFINITION

La clairance d'une substance est une constante de proportionnalité entre la quantité éliminée par unité de temps et la concentration plasmatique de la substance. Elle se définit aussi comme le volume de plasma épuré de la substance considérée par unité de temps.

La clairance totale ou plasmatique (Clp) est la somme des clairances de tous les processus d'élimination de l'organisme, principalement la clairance urinaire (Clu ou clairance rénale) et la clairance hépatique. L'élimination via la salive, la sueur ou tout autre processus peut souvent être considérée comme négligeable.

La clairance plasmatique (ou clairance totale) est égale à la clairance rénale si la substance est uniquement excrétée par les reins.

Le DFG peut être évalué par la clairance urinaire (ou clairance rénale) ou par la clairance plasmatique d'un marqueur éliminé exclusivement par filtration glomérulaire.

La détermination de la clairance rénale utilise des données plasmatiques et urinaires tandis que la mesure de la clairance plasmatique nécessite uniquement des prélèvements sanguins.

II. CARACTERISTIQUES DU MARQUEUR DE FILTRATION IDEAL

Le DFG peut être évalué par des mesures de clairance urinaire ou plasmatique en utilisant des marqueurs qui remplissent les conditions suivantes appelées critères de Smith (Smith 1951) :

- Absence de liaison aux protéines plasmatiques
- Elimination exclusivement par filtration glomérulaire
- Absence de sécrétion ou de réabsorption tubulaire
- Absence de métabolisme dans l'organisme
- Absence de fixation aux cellules sanguines ou aux tissus
- Absence d'effet du marqueur sur le DFG
- Absence de toxicité

Pour de telles substances, on obtient :

$$\text{DFG} = \text{Clu}$$

Si en outre, la substance ne subit aucune élimination extra-rénale, on a donc :

$$\text{DFG} = \text{Clu} = \text{Clp}$$

La plupart des marqueurs de DFG utilisés ne possèdent pas la totalité des caractéristiques du marqueur idéal telles que définies par Smith (Smith 1951). Le tableau suivant (tableau 1) résume les variations entre les valeurs de clairance et le DFG si le marqueur ne respecte pas certains de ces critères (Heiene et Moe 1998).

Tableau 1 : Relations entre la clairance et le débit de filtration glomérulaire en fonction des caractéristiques du marqueur (d'après Heiene et Moe 1998).

Comportement biologique du marqueur de filtration	Clairance urinaire	Clairance plasmatique
Élimination uniquement par filtration glomérulaire	Clu = DFG	Clp = DFG
Sécrétion tubulaire	Clu > DFG	Clp > DFG
Réabsorption tubulaire	Clu < DFG	Clp < DFG
Élimination extra-rénale	Clu = DFG	Clp > DFG
Liaison aux protéines plasmatiques	Clu < DFG	Clp < DFG

Le marqueur de référence du DFG est l'inuline.

III. CLAIRANCE URINAIRE

III.1. DEFINITION

La clairance urinaire Clu (appelée également clairance rénale) d'une substance est égale à son débit d'élimination par le rein divisé par sa concentration plasmatique Cp. Le débit d'élimination de la substance est calculé en multipliant le débit urinaire Vu par la concentration urinaire Cu. L'équation classique de calcul de la clairance rénale est donc :

$$\text{Clu} = \frac{\text{Vu} \times \text{Cu}}{\text{Cp}} \text{ (Eq 1)}$$

Vu : débit urinaire (mL/min).

Cu : concentration du marqueur dans l'urine définitive.

Cp : concentration du marqueur dans le plasma.

La clairance doit être mesurée durant une période hémodynamiquement stable, après que la distribution de la substance dans les tissus de l'organisme soit complète. Il faut donc que le ratio concentration tissulaire/concentration plasmatique soit constant.

Les principes de réalisation d'une mesure de clairance urinaire sont présentés dans l'encadré 1. Généralement, une perfusion du traceur est utilisée afin d'obtenir une concentration plasmatique relativement constante durant la procédure. La clairance urinaire peut également être mesurée après une injection unique en sous-cutanée, lorsque la distribution est achevée.

Encadré 1 : Protocole simplifié de mesure de la clairance rénale.

- La vessie du chat est vidée et rincée soigneusement.
- Le traceur est injecté à l'animal (sauf si utilisation d'un marqueur endogène).
- Les urines sont récupérées pendant une période définie (entre 20 minutes et 24 heures généralement).
- La concentration plasmatique en marqueur est mesurée durant cette période (généralement au début et à la fin).
- La vessie est vidée et rincée à la fin de cette période.
- Le volume constitué par l'urine et l'eau de rinçage est mesuré ainsi que la concentration en traceur.
- La clairance urinaire est calculée en utilisant l'équation 1.

Les principaux marqueurs utilisés chez le chat pour mesurer le DFG par clairance urinaire sont :

- l'inuline (marqueur de référence du DFG)
- la créatinine

IV. CLAIRANCE PLASMATIQUE

IV.1. DEFINITION

La clairance plasmatique d'une substance correspond au volume de plasma épuré de cette substance par unité de temps. Pour la quantifier, le marqueur est injecté à l'animal par voie intraveineuse, puis la concentration plasmatique du marqueur est mesurée à plusieurs temps après l'administration.

La clairance plasmatique est calculée à partir de la courbe de décroissance de la concentration plasmatique du marqueur au cours du temps (figure 10). L'aire sous la courbe est obtenue par analyse pharmacocinétique.

La clairance plasmatique est calculée avec l'équation suivante :

$$Cl_p = D/ASC \text{ (Eq 2) (encadré 2)}$$

Avec D : dose injectée de marqueur.

ASC : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps.

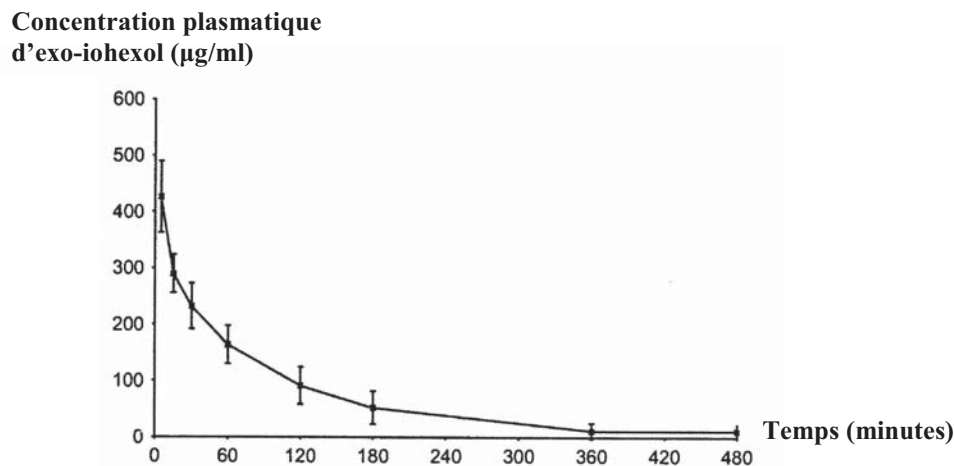


Figure 10 : Profil des concentrations plasmatiques du marqueur (ici exo-iohexol) en fonction du temps après administration intraveineuse (d'après Le Garreres et coll 2007).

Encadré 2 : Calcul de la clairance plasmatique d'un marqueur après un bolus IV.

Par définition, la clairance est une constante de proportionnalité entre le débit massique d'une substance donnée au cours du temps et sa concentration. Soit X la masse de substance à l'instant t et C la concentration en substance à l'instant t.

L'équation de la clairance Clp s'écrit :

$$dX/dt = Clp.C$$

Clp étant une constante, en intégrant entre 0 et $+\infty$, on peut écrire :

$$\int_0^{\infty} dX = Clp \int_0^{\infty} C .dt$$

$\int_0^{\infty} dX$ correspond à la quantité totale de substance injectée (D) et $\int_0^{\infty} C .dt$ à l'aire sous la courbe

des concentrations en fonction du temps (ASC), d'où :

$$Clp = D / ASC$$

Les principaux marqueurs utilisés chez le chat pour mesurer le DFG par clairance plasmatique sont :

- l'inuline
- la créatinine
- des produits de contraste iodés (iohexol, iothalamate)
- des marqueurs radioactifs (^{51}Cr -EDTA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA)

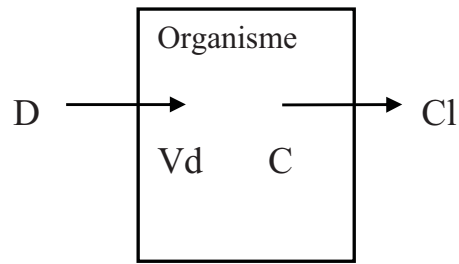
Le choix du marqueur, le choix du modèle pharmacocinétique, le nombre des prélèvements et le moment de ces prélèvements sont les principaux problèmes posés par les mesures de clairance plasmatique.

IV.2. LES DIFFERENTS MODELES PHARMACOCINETIQUES UTILISES POUR CALCULER L'AIRES SOUS LA COURBE

Le choix du modèle pharmacocinétique est très important car il conditionne l'exactitude de l'estimation de Clp. Les modèles pharmacocinétiques compartimentaux assimilent l'organisme à un ensemble de compartiments afin de simplifier l'analyse mathématique.

IV.2.1. Modèle pharmacocinétique monocompartimental

Dans ce modèle, l'organisme est assimilé à un unique compartiment dans lequel la substance injectée se répartit (figure 11). Il suppose une distribution immédiate de la substance considérée : l'état d'équilibre entre le sang et les tissus est obtenu instantanément.



D : dose administrée
Vd : volume de distribution
C : concentration de la substance dans le plasma
Cl : clairance

Figure 11 : Représentation schématique du modèle monocompartimental (d'après Ritschel 1986).

L'équation correspondant au profil des concentrations du marqueur est alors définie par une fonction monoexponentielle :

$$C_t = C_0 \cdot e^{-kt}$$

Avec :

C_t : la concentration plasmatique du traceur au temps t .

C_0 : la concentration plasmatique du traceur au temps 0 (juste après l'injection).

k : la valeur absolue de la pente de la courbe de décroissance de la concentration plasmatique en coordonnées semi-logarithmiques.

Cette fonction monoexponentielle se traduit par une droite de pente négative en coordonnées semi-logarithmiques (figure 12).

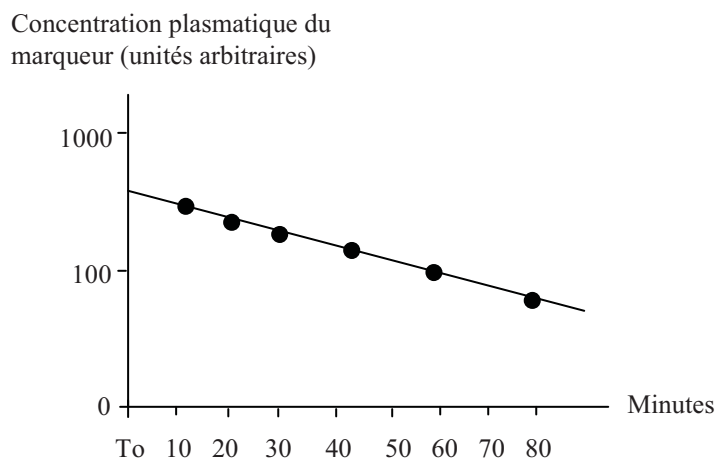


Figure 12 : Exemple d'une courbe de décroissance plasmatique dans le modèle monocompartimental (T_0 correspond au temps de l'administration).

Dans le modèle monocompartimental, la clairance plasmatique est déterminée par l'équation :

$$Cl_p = \frac{D \times k}{C_0} \text{ (Eq 3) (encadré 3)}$$

Encadré 3 : Calcul de la clairance plasmatique avec le modèle monocompartimental.

Par définition, comme précédemment, l'équation de la clairance s'écrit :

$$dX/dt = Clp.C$$

Dans le modèle monocompartimental : $C = Co.e^{-kt}$, en remplaçant, on obtient donc :

$$dX = Clp.Co. e^{-kt} dt$$

En intégrant entre 0 et $+\infty$, on a donc :

$$\int_0^{\infty} dX = Clp.Co \int_0^{\infty} e^{-kt} dt$$

Puisque $\int_0^{\infty} dX$ correspond à la quantité totale de substance injectée, on obtient :

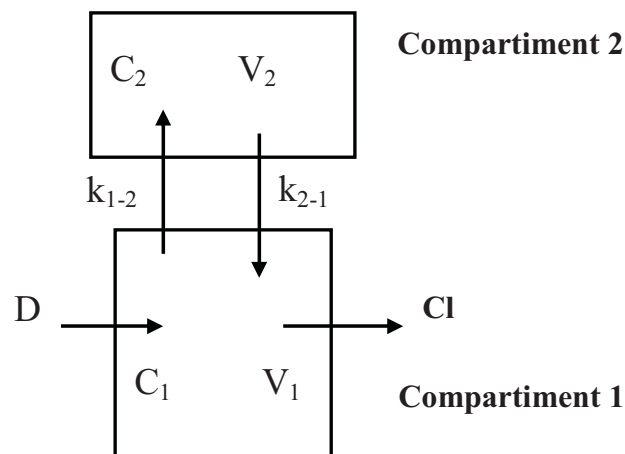
$$D = (Clp \times Co) / k \text{ soit } Clp = \frac{D \times k}{Co} \text{ avec } ASC = Co/k.$$

IV.2.2. Modèle pharmacocinétique bicompartimental

Dans ce modèle, l'organisme est assimilé à deux compartiments en interaction : le premier compartiment est le compartiment intra-vasculaire (volume : V_1) et le deuxième compartiment est interstitiel (extravasculaire, volume : V_2) (figure 13).

Le volume de distribution est alors : $Vd = V_1 + V_2$

La distribution de la substance dans les tissus est considérée comme progressive et non instantanée.



k_{1-2} , k_{2-1} : constante de transfert intercompartimental

D : dose administrée

C_x : concentration de la substance dans le compartiment x

V_x : volume du compartiment x

Cl : clairance

Figure 13 : Représentation schématique du modèle à bicompartimental (d'après Ritschel 1986).

L'équation correspondant au profil des concentrations du marqueur est alors définie par une fonction biexponentielle (figure 14) :

$$Ct = ae^{-\alpha t} + be^{-\beta t}$$

où Ct représente la concentration plasmatique du traceur au temps t .

En coordonnées semi-logarithmiques, cette courbe peut être modélisée par deux droites.

La première partie de la courbe est majoritairement influencée par la distribution du marqueur dans l'organisme. Elle est assimilée à une droite décroissante de pente $-\alpha$.

La deuxième partie de la courbe est principalement influencée par l'élimination du marqueur hors de l'organisme. Elle est assimilée à une droite décroissante de pente $-\beta$.

a correspond à l'ordonnée de l'intersection de la droite de pente $-\alpha$ avec l'axe des ordonnées.

b correspond à l'ordonnée de l'intersection de la droite de pente $-\beta$ avec l'axe des ordonnées.

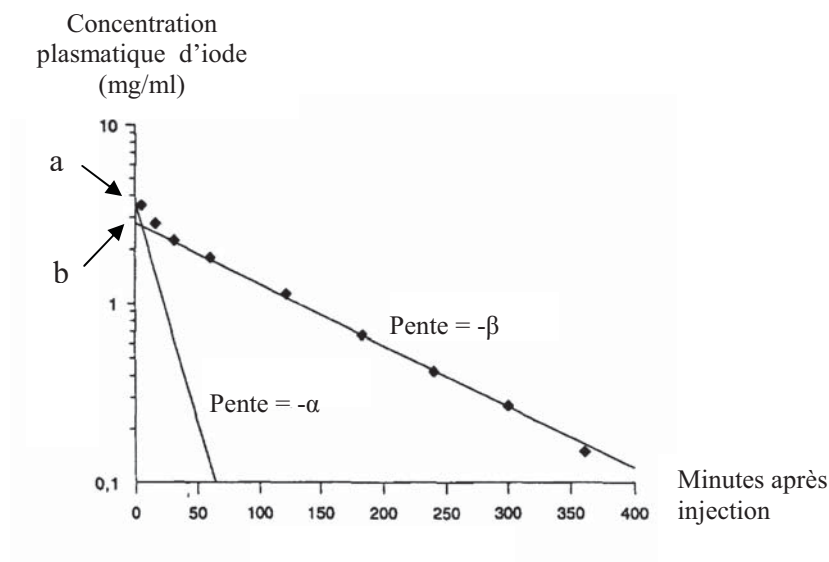


Figure 14 : Représentation graphique de la courbe de décroissance plasmatique du marqueur dans le modèle bicompartimental (d'après Heiene et Moe 1998).

Dans le modèle bicompartimental, la clairance plasmatique est déterminée par l'équation suivante :

$$Clp = D / (a/\alpha + b/\beta) \text{ (Eq 4) (encadré 4)}$$

Encadré 4 : Calcul de la clairance plasmatique avec le modèle bicompartimental.

Précédemment, la relation entre l'aire sous la courbe et la clairance plasmatique a été établie :
 $Cl_p = D / ASC$

Or dans le modèle bicompartimental, la courbe de disparition plasmatique est définie par :

$$C = ae^{-\alpha t} + be^{-\beta t}$$

Donc l'ASC s'obtient en intégrant cette fonction entre 0 et $+\infty$, soit :

$$ASC = \int_0^{\infty} C dt = \int_0^{\infty} (ae^{-\alpha t} + be^{-\beta t}) dt = a \int_0^{\infty} e^{-\alpha t} dt + b \int_0^{\infty} e^{-\beta t} dt = a/\alpha + b/\beta$$

On a donc :

$$Cl_p = D / ASC = D / (a/\alpha + b/\beta)$$

IV.2.3. Modèle pharmacocinétique multi-compartimental

Un modèle à trois compartiments correspond à une courbe qui peut être modélisée par trois droites, et ainsi de suite. Les modèles utilisant plus de 3 compartiments sont rarement utilisés car la précision obtenue en utilisant des modèles plus compliqués est souvent considérée comme accessoire. Ces modèles correspondent à des fonctions polyexponentielles et la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps est traduite par un ensemble de lignes droites en coordonnées semi-logarithmiques.

IV.2.4. Approche non compartimentale

L'approche non compartimentale, contrairement aux précédentes, ne nécessite pas d'hypothèse sur le nombre de compartiments.

L'aire sous la courbe peut être calculée en utilisant la méthode des trapèzes (Brown et coll 1996a). Cela consiste à ajouter l'aire de chaque trapèze sous la courbe (figure 15). Le calcul de la surface de la dernière aire est effectué en assimilant cette portion de courbe à une fonction mono-exponentielle.

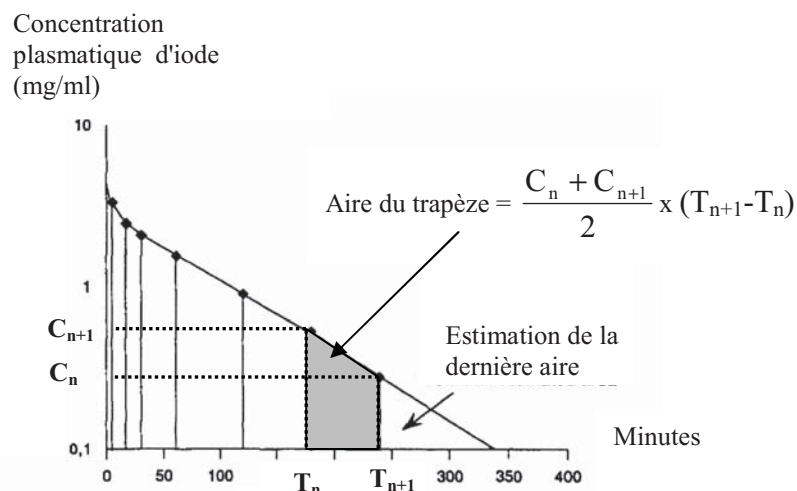


Figure 15 : Illustration de l'application de la méthode des trapèzes sur une courbe de décroissance plasmatique d'un marqueur (d'après Heiene et Moe 1998).

Calcul de l'aire des trapèzes et estimation de la dernière aire :

Soit $t = t_{\text{last}}$, le temps du dernier prélèvement.

Soit $A1$ l'aire sous la courbe entre 0 et t_{last} et $A2$ l'aire sous la courbe entre t_{last} et l'infini (∞).

L'aire totale sous la courbe est donc $ASC = A1 + A2$.

La méthode des trapèzes permet de déterminer $A1$:

$$A1 = \sum_{t=0}^{t_{\text{last}}} \frac{C(t_n) + C(t_{n+1})}{2} \cdot (t_{n+1} - t_n)$$

Lorsque $t > t_{\text{last}}$, la courbe de décroissance plasmatique peut être décrite comme une fonction monoexponentielle (Hall et coll 1977).

$A2$ peut être calculée en intégrant l'aire sous la courbe monoexponentielle entre t_{last} et l'infini (∞) :

$$A2 = \int_{t_{\text{last}}}^{\infty} C \cdot e^{-kt} dt$$

Où k correspond à la valeur absolue de la pente de cette courbe monoexponentielle.

On obtient donc :

$$A2 = C(t_{\text{last}})/k$$

Donc : $Cl_p = D / (A1 + A2) = D / (A1 + C(t_{\text{last}})/k)$

k pouvant être calculé par régression linéaire entre les deux derniers prélèvements

IV.3. STRATEGIES LIMITEES DE PRELEVEMENTS

Les prélèvements sanguins doivent idéalement se poursuivre jusqu'à ce que le marqueur soit éliminé et indécélable. Cela n'est jamais réalisé en pratique et la pente finale après l'arrêt des prélèvements est extrapolée à partir des derniers prélèvements.

Dans la plupart des études, les prélèvements sont arrêtés au bout de 4 à 6 heures ce qui correspond à la période au bout de laquelle la quasi-totalité du marqueur est éliminée. Il est nécessaire de poursuivre les prélèvements sanguins jusqu'à 24-48 heures en théorie, si la fonction rénale est sévèrement réduite (Heiene et Moe 1998).

IV.3.1. Choix du nombre et des temps de prélèvements

Généralement, plus le nombre de prélèvements est important et la période de prélèvement longue, plus l'estimation de l'aire sous la courbe est précise. Watson et coll (2002) ont mesuré la clairance plasmatique de la créatinine exogène chez 6 chiens. Les auteurs ont montré que l'arrêt des prélèvements à 3.5 heures et à 6 heures diminuait l'exactitude respectivement d'au moins 38 % et d'au moins 23 % par rapport à la méthode standard de l'étude s'effectuant sur 10 heures.

Cependant, le nombre élevé de prélèvements sanguins constitue un des obstacles à l'usage des techniques de mesure de clairance plasmatique en pratique courante vétérinaire. Des méthodes simplifiées avec un nombre limité de prélèvements sanguins ont été proposées (Brown et coll 1996b, Goy-Thollot et coll 2006b, Barthez et coll 2000 et 2001, Vandemeulen

et coll 2008). Le choix rationnel des temps de prélèvements devient alors une priorité. Par exemple, si seulement 4 prélèvements sont utilisés, suivant les temps choisis pour ces 4 prélèvements, l'erreur peut varier de 6.3 % à plus de 200 % chez le chien sur l'estimation de la clairance plasmatique de la créatinine. De même, l'erreur maximale est de 8.7 % en n'utilisant que 2 prélèvements réalisés à des temps optimaux (60 et 600 minutes); cependant cette erreur peut augmenter à plus de 400 % si 2 autres temps de prélèvements sont choisis (Watson et coll 2002).

Dans une étude sur 14 chats, Barthez et coll (2000) ont montré que la précision diminuait avec la réduction progressive du nombre de prélèvements de 12 à 4. Cependant, l'utilisation de 4 prélèvements à des instants arbitrairement choisis (10, 20, 90 et 240 minutes) donne une estimation du DFG avec une marge d'erreur minime. L'écart-type de la différence entre la clairance plasmatique du ^{99m}Tc -DTPA calculée à partir de 12 prélèvements et celle calculée à partir des 4 prélèvements précédents est de 0.11 ml/min. La différence moyenne entre les valeurs de clairance fournies par les deux méthodes est de 0.07 ml/min, avec un coefficient $r^2 = 0.9995$. Les temps optimaux de prélèvements pour les protocoles utilisant entre 12 et 4 prélèvements ont une distribution globalement logarithmique : les prélèvements sont rapprochés au début de l'étude puis deviennent de plus en plus éloignés. Ceci est expliqué par le fait que pendant la première partie de la courbe (phase de distribution et début de la phase d'élimination), la pente varie rapidement, ainsi des prélèvements rapprochés sont nécessaires pour limiter le risque d'erreurs. Ce n'est pas le cas dans la seconde partie de la courbe. Si les prélèvements démarrent trop tardivement, l'aire de la courbe sera sous-estimée et donc la clairance surestimée.

IV.3.2. Equations correctrices

Des équations correctrices ont été proposées pour estimer le DFG à partir de 1 à 3 prélèvements seulement.

a. Méthode de Bröchner-Mortensen et dérivés

Cette méthode est appliquée lors de l'utilisation du modèle monocompartimental qui assimile la courbe de décroissance plasmatique à une droite en coordonnées semi-logarithmiques, en négligeant la phase initiale de distribution du traceur. Ce modèle permet l'estimation de l'ASC avec seulement 2 ou 3 prélèvements tardifs. L'estimation du DFG avec ce modèle peut être améliorée chez l'homme par l'emploi de la formule de correction de Bröchner-Mortensen (Bröchner-Mortensen 1972) afin de compenser la phase de distribution.

Cette formule de correction s'applique comme suit :

$$\text{Clp}(\text{corrigée}) = 0.990778.\text{Clp}(\text{mesurée}) - 0.001218.\text{Clp}(\text{mesurée})^2$$

Cette méthode a été appliquée dans l'étude de Brown et coll (1996a) pour calculer la clairance plasmatique de l'iohexol chez 10 chats (5 chats sains et 5 chats partiellement néphrectomisés). Cette méthode a été comparée à la méthode de référence de l'étude : la clairance urinaire de la créatinine exogène. La corrélation était forte entre les 2 méthodes : $r^2 = 0.991$ ($p < 0.0001$), avec une différence moyenne de 0.045 ml/min/kg et un intervalle de confiance à 95 % de 0.60 ml/min/kg.

Brown et coll (1996b) ont utilisé la formule de Bröchner-Mortensen pour corriger la clairance plasmatique de l'inuline mesurée chez 9 chats (3 chats sains et 6 chats partiellement néphrectomisés). Le DFG était de 2.31 ± 0.40 ml/min/kg par cette méthode (ClpIn) tandis que la méthode de référence de l'étude (la clairance urinaire de la créatinine exogène, CluCe) donnait un DFG de 1.70 ± 0.29 ml/min/kg. La régression linéaire entre les deux méthodes a été : $\text{ClpIn} = 1.390. \text{CluCe} - 0.055$, $r^2 = 0.972$, $p < 0.001$.

Miyamoto (2001a) a utilisé cette formule correctrice avec des prélèvements sanguins réalisés à 120, 180 et 250 min pour estimer la clairance plasmatique de l'iohexol (Clpio) chez 4 chats sains. Il a obtenu une bonne corrélation avec une des méthodes de référence : la clairance urinaire de la créatinine (Clucréat). Le DFG était de 3.64 ± 0.13 ml/min/kg avec la Clpio et de 3.34 ± 0.13 ml/min/kg avec la Clucréat, soit une différence moyenne de -0.13 ml/min/kg et un intervalle de confiance à 95 % de cette différence de -0.41 à -0.80 ml/min/kg.

Miyamoto (2001c) a également employé la formule de Bröchner-Mortensen pour calculer la clairance plasmatique de l'iohexol à partir de 3 prélèvements tardifs (120, 240 et 360 minutes) chez 52 chats ayant des fonctions rénales différentes. Cependant, les valeurs obtenues dans cette étude n'ont pas été comparées avec une méthode standard.

Une autre méthode proposée par Barthez et coll (2001) est inspirée de celle décrite par Bröchner-Mortensen (1972) chez l'homme. Le modèle pharmacocinétique utilisé est un modèle bicompartimental, mais seule la deuxième partie de la courbe est évaluée dans un premier temps. La clairance plasmatique est calculée à partir de deux prélèvements tardifs. Une régression polynomiale est réalisée entre la clairance calculée à partir de tous les prélèvements (courbe complète) et la clairance obtenue à partir de deux prélèvements tardifs. La clairance plasmatique est alors corrigée avec l'équation de régression polynomiale. L'équation de régression est : $\text{Cl}_{\text{corrigée}} = -0.0033(\text{Cl}_{\text{non corrigée}})^2 + 1.1864\text{Cl}_{\text{non corrigée}} - 4.56$ (Barthez et coll 2001). Avec cette méthode, Barthez et coll obtiennent un écart-type de la différence entre la méthode simplifiée et la méthode standard à 12 prélèvements de 1.91 ml/min avec les prélèvements à 60 et 120 minutes (clairance plasmatique du $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$). La différence moyenne entre les deux méthodes est de 0.12 ml/min (intervalle de confiance à 95 % : -3.87 à 4.12).

D'autres auteurs ont extrapolé des équations correctrices différentes de celle de Bröchner-Mortensen du chien au chat (Heiene et coll 2009).

b. Utilisation du volume de distribution

Le principe consiste à établir une régression entre le volume de distribution du traceur à un moment donné et la clairance plasmatique (mesurée de façon optimale) du même marqueur, obtenue dans le modèle bicompartimental.

Le volume de distribution du marqueur (exprimé par exemple en litres) au temps t (V_t) est calculé en divisant la dose injectée (D, en mg par exemple) par la concentration plasmatique au temps t (C_t , en mg/l par exemple) :

$$V_t = D / C_t$$

Plusieurs types de régression peuvent être réalisés entre le volume de distribution estimé (x) et la clairance plasmatique mesurée de façon optimale (y) (Barthez et coll 2001) :

- méthode 1 : une simple régression linéaire, sous la forme : $y = ax + b$ (Vandermeulen et coll 2008)
- méthode 2 : une régression polynomiale, sous la forme : $y = ax^2 + bx + c$ (Goy-Thollot et coll 2006b)
- méthode 3 : une régression exponentielle, sous la forme : $y = a(1 - e^{bx+c})$

Les paramètres des trois équations de régression sont estimés par la méthode des moindres carrés.

Barthez et coll (2001) ont testé les trois méthodes de régression dans une étude sur 18 chats à fonction rénale variée en utilisant la clairance plasmatique du ^{99m}Tc -DTPA. La méthode par régression polynomiale a donné les meilleurs résultats. Cependant aucune différence significative n'a été trouvée entre les trois techniques. Le temps de prélèvement idéal a été de 90 minutes après injection.

Les équations de régression obtenues avec les 3 méthodes sont :

- $\text{Cl (ml/min)} = 2.93V_t \text{ (ml)} + 0.67$ ($r^2 = 0.943$)
- $\text{Cl} = -0.192V_t^2 + 4.260V_t + 1.113$ ($r^2 = 0.951$)
- $\text{Cl} = 32.7(1 - e^{(0.135V_t + 0.312)})$ ($r^2 = 0.950$)

Vandermeulen et coll (2008) ont testé la méthode 1 par simple régression linéaire dans une étude sur 46 chats (27 hyperthyroïdiens et 19 sains) avec la clairance plasmatique du ^{51}Cr -EDTA. Le temps optimal de prélèvement a été de 48 minutes après injection.

L'équation de régression obtenue a été :

$\text{Cl (ml/min)} = 0.0066V_{t48} \text{ (ml)} - 0.9287$ avec un coefficient de corrélation de $r^2 = 0.94$, une différence moyenne avec la méthode de référence de -0.029 ml/min et un écart-type de cette différence de 1.85.

Goy-Thollot et coll (2006b) ont utilisé la méthode 2 par régression polynomiale dans une étude sur 25 chats à fonction rénale variée avec la clairance plasmatique de l'iohexol. Le temps optimal de prélèvement a été 80 minutes.

L'équation de régression obtenue a été :

$$\text{Cl (ml/min/m}^2\text{)} = -0.3088V_t^2 + 5.833V_t \text{ (ml)} - 2.4825 \quad (r^2 = 0.9378)$$

La différence moyenne avec la méthode standard à 10 prélèvements a été de -0.3 ml/min/m², avec un écart-type de cette différence de 4.17.

L'utilisation de méthodes simplifiées pour estimer le DFG nécessite donc de confronter les avantages des méthodes simplifiées d'estimation du DFG (praticité, coût moindre, moins stressant pour le chat) par rapport à la perte d'exactitude par rapport aux méthodes de référence à prélèvements multiples.

Un des autres inconvénients des méthodes simplifiées est la détection d'une erreur d'injection. Si l'injection du traceur se fait par mégarde par voie sous-cutanée, l'utilisation d'une méthode à 1 ou 2 prélèvements ne permettra pas de le détecter et aboutira à des erreurs. Une injection IV correcte peut être vérifiée par l'allure de la courbe d'élimination plasmatique si un nombre suffisant de prélèvements est réalisé (Barthez et coll 2001).

V. INDEXATION DE LA CLAIRANCE

Les valeurs brutes de la clairance sont d'abord exprimées en ml/min. La normalisation par rapport à la taille de l'animal semble nécessaire à cause de l'influence de la taille de l'animal sur les valeurs de clairance en ml/min. Cependant, aujourd'hui, à notre connaissance, aucun consensus n'a été établi sur la méthode de normalisation optimale de la clairance chez le chat.

Dans la majorité des études chez le chat, le DFG est exprimé en ml/min/kg, en supposant une relation linéaire entre la clairance et le poids corporel. Une relation inverse entre le poids de l'animal et la valeur du DFG exprimée en ml/min/kg a été démontrée chez le chat lorsque le DFG était estimé par la clairance plasmatique de l'iohexol ou celle de la créatinine (Heiene et coll 2009). Cependant, d'autres méthodes d'indexation par le volume liquidien extracellulaire ou par la surface corporelle ont été proposées. La surface corporelle (BSA) du chat est calculée à partir du poids : $BSA = K \times (\text{Poids})^a / 10^4$ avec $K = 10.0$ et $a = 0.66$ (Price et Frazier 1998, Vaughan et Adams 1967). Le DFG est alors exprimé en ml/min/m² (Goy-Thollot et coll 2006b, Haller et coll 2003).

Une étude sur 19 chats sains, utilisant la clairance plasmatique de l'iohexol, a montré que les trois méthodes d'indexation de la clairance (par le volume liquidien extracellulaire, par la surface corporelle ou par le poids) étaient équivalentes en termes de résultats car toutes les trois annulent les effets de la taille sur la clairance normalisée (Goy-Thollot 2006a). Dans une étude sur une population de 51 chats sains, il a été montré que l'indexation par le poids, le volume d'eau extracellulaire ou la surface corporelle ne permettait pas de limiter la variabilité du DFG indexé. En outre, l'indexation par la surface corporelle donnait des résultats moins bons que ceux obtenus en utilisant simplement le poids corporel (Heiene et coll 2009). L'adoption de la normalisation par le poids corporel par la majorité des auteurs permet cependant une comparaison plus aisée des résultats entre les études.

PARTIE III :
LES DIFFERENTES TECHNIQUES DE
MESURE DU DEBIT DE FILTRATION
GLOMERULAIRE CHEZ LE CHAT

I. CONSIDERATIONS GENERALES

Certains facteurs peuvent influencer les valeurs du DFG. Il s'agit :

- du régime alimentaire
- de l'état d'hydratation
- de l'emploi ou non d'agents sédatifs ou anesthésiques

Pour éviter tout biais dû à des différences d'alimentation, dans de nombreuses études, une même alimentation est apportée aux chats dans les semaines précédant l'expérimentation puis les chats sont mis à jeun 8-12 heures avant la procédure (obligatoirement si une anesthésie est utilisée).

Des études ont montré que des modifications de l'état d'hydratation chez le chien pouvaient modifier considérablement les valeurs du DFG (Tabaru et coll 1993). Aucune étude similaire n'a été réalisée chez le chat. Néanmoins, un état d'hydratation optimal est recherché dans les études pour éviter tout biais sur le DFG.

Pour s'assurer du bon état d'hydratation de l'animal :

- l'eau est laissée à volonté pendant le test de DFG (sauf si l'animal est anesthésié durant la procédure)
- au début du test, un volume de soluté cristalloïde correspondant à 3 % du poids corporel est administré par voie intraveineuse (Ross et Finco 1981)
- un même volume d'eau peut également être administré par une sonde naso-oesophagienne (Brown et coll 2001).

La plupart des produits sédatifs ou anesthésiques peuvent affecter le DFG par leurs effets sur la fonction cardiovasculaire et l'activité neuro-endocrine.

Actuellement, il n'existe pas de protocole standard anesthésique validé pour mesurer le DFG chez le chat et des protocoles anesthésiques différents sont utilisés dans les différentes études. Chez le chien, le DFG n'est pas modifié par trois protocoles différents de sédation (butorphanol et diazepam, acepromazine et butorphanol, diazepam et kétamine) par rapport à des chiens non sédatisés (Newell et coll 1997). Le DFG n'est pas différent entre des chats sous kétamine/midazolam et des chats non sédatisés (Winter et coll 2007).

L'effet du vieillissement sur le DFG n'a jamais été étudié chez le chat par une étude longitudinale. Une étude a comparé le DFG de 6 jeunes chats (7-12 mois) et celui de 6 chats âgés (9-12 ans) avec différentes méthodes de mesure du DFG. La clairance plasmatique de la créatinine exogène mesurée chez les individus âgés était significativement diminuée ($p= 0.039$). Cependant, aucun effet de l'âge n'a été observé pour la clairance de l'endo-iohexol et de l'exo-iohexol (Van Hoek et coll 2007). Une étude réalisée chez 51 chats sains a montré que l'âge n'avait pas d'effet sur le DFG, en utilisant la clairance plasmatique de l'iohexol et celle de la créatinine (Heiene et coll 2009). Cependant, des études supplémentaires utilisant un plus grand nombre de chats et un suivi longitudinal seront nécessaires pour confirmer cette observation.

II. METHODES DE CLAIRANCE URINAIRE

II.1. PROTOCOLE GENERAL

Préparation et administration du marqueur :

L'utilisation d'un marqueur exogène nécessite l'obtention d'une concentration plasmatique relativement constante durant la ou les période(s) de collecte d'urine. Pour cela, plusieurs méthodes ont été décrites :

- La mise en place d'une perfusion IV du marqueur à vitesse constante, précédée par un bolus IV d'une dose de marqueur (Ross et Finco 1981). Un temps d'attente est nécessaire pour obtenir l'équilibre des concentrations. Une fois celui-ci obtenu, les prélèvements de sang et la collecte d'urine peuvent démarrer.
- L'administration du marqueur par voie sous-cutanée (Brown et coll 1996a et 1996b). Cela permet d'atteindre un plateau de concentration plasmatique qui correspond à un équilibre entre l'absorption du marqueur et son élimination. La concentration plasmatique est généralement déterminée par des prélèvements sanguins réalisés au début et à la fin de la période de collecte des urines.

L'utilisation d'un marqueur endogène comme la créatinine permet de s'affranchir de la mise sous perfusion ou d'injection sous-cutanée du marqueur.

Vidange et rinçage de la vessie (Finco 1995b):

Un cathéter stérile est placé dans la vessie, puis laissé en place durant toute la procédure. L'utilisation d'une sonde de type Folley facilite ce maintien.

L'urine est doucement aspirée avec une seringue de 10 ml.

Attention, si l'aspiration est trop forte, la muqueuse vésicale peut être amenée à se coller sur l'ouverture du cathéter, causant des lésions et empêchant la vidange correcte de la vessie.

Lorsque la vessie semble vide, une seringue d'air est injectée dans la vessie.

Si l'air est entièrement réaspiré avec au maximum 1 à 2 ml d'urine, la vessie a été correctement vidée. Si l'air ne peut être totalement réaspiré ou si un large volume d'urine accompagne l'air, la vidange n'a pas été totale.

Pour faciliter la vidange complète, une compression douce de la vessie par taxis externe ou des mouvements du cathéter peuvent être entrepris. L'injection d'air supplémentaire peut aider à décoller la paroi de la vessie de l'extrémité du cathéter.

Après vidange de la vessie, celle-ci est rincée avec de l'eau stérile ou du NaCl 0.9 %.

Pour chaque rinçage, 5-10 ml d'eau sont injectés et la quasi-totalité doit être réaspirée (Miyamoto 2001a, Russo et coll 1986). Au moins 3 rinçages sont nécessaires. Ils doivent être réalisés rapidement afin de limiter la quantité d'urine nouvellement formée.

Si la vessie a été correctement rincée, le dernier liquide de rinçage ne doit pas apparaître coloré par de l'urine. Lorsque le dernier liquide de rinçage a été totalement aspiré, le chronomètre est démarré ($t = 0$).

Collecte des urines :

La collecte des urines peut s'effectuer :

- soit sur une durée de 24 heures :

Les urines sont alors récupérées dans une cage à métabolisme (Russo et coll 1986), dans un bac à litière rempli de billes de polystyrène (Uribe et coll 1992) ou avec un système de récupération clos branché sur le cathéter. L'utilisation d'une cage à métabolisme nécessite une surveillance continue de l'animal pour récupérer les urines au plus vite et les réfrigérer, afin d'éviter une part d'évaporation ou de métabolisme de la créatinine par les bactéries. Le plateau de collecte doit être rincé avec de l'eau distillée après chaque miction et l'eau de rinçage récupérée. Le plateau de collecte doit être maintenu exempt de fèces et de nourriture. L'utilisation d'un bac à litière rempli de billes de polystyrène (Uribe et coll 1992) permet d'éviter la contamination de l'urine par les fèces. A la fin de la procédure, les fèces sont retirées du bac et les billes de polystyrène sont rincées pour récupérer l'urine. La qualité de récupération des urines par cette technique peut être discutable.

- soit sur une courte période (20-30 minutes) :

Le chat est alors généralement anesthésié durant toute la procédure. Un cathéter est mis à demeure dans la vessie. Son extrémité est obturée durant la période de collecte. Il est retiré après avoir vidangé la vessie.

Le test sur 24 heures présente plusieurs avantages : une vidange parfaite de la vessie au début et à la fin du test est importante, mais moins fondamentale que pour le test sur 20 minutes. De plus, de courtes variations de la fonction rénale risquent moins de fausser les résultats. Cependant, une cage à métabolisme est nécessaire ainsi qu'une hospitalisation pendant 24 heures. Les avantages du test sur 20 minutes sont sa rapidité de réalisation et l'absence de besoin d'une cage à métabolisme. Néanmoins, un entraînement est nécessaire afin de rincer et de vider parfaitement la vessie, ces étapes étant fondamentales. De plus, l'état du patient (appréhension, excitation,...) peut engendrer des résultats anormaux.

Toutes les urines et les liquides de rinçage obtenus avant la période de clairance sont éliminés. Pendant la période de clairance, l'urine peut être maintenue dans la vessie en utilisant un bouchon à 3 voies sur le cathéter si la période de collecte est courte (20-30 minutes). Sinon l'utilisation d'une cage à métabolisme ou d'un système clos de récupération des urines est généralement nécessaire. A la fin de la période de clairance, la vessie est vidée de son urine et rincée au moins 2 fois. La démarche est la même que celle expliquée précédemment. Le temps de la fin du dernier rinçage est enregistré et tous les liquides de rinçage sont ajoutés à l'urine collectée. Le volume urine + liquide de rinçage est mesuré. L'ensemble est mélangé soigneusement et un prélèvement est réalisé pour doser la concentration urinaire du marqueur. Lorsque le test est réalisé sur une courte période, la période de collecte est répétée généralement deux fois pour augmenter la précision, la fin d'une période correspondant au début de la suivante. Cela permet de limiter les erreurs liées à des recueils incomplets d'urine.

Prise de sang :

Les prélèvements sanguins pour mesurer la concentration plasmatique du marqueur se font durant la période de collecte d'urine. Un seul prélèvement peut suffire si la concentration du marqueur est considérée comme constante (perfusion) et peut être réalisé à n'importe quel moment, par exemple au milieu de la période (Osbaldiston et coll 1970). Dans la majorité des

études, un prélèvement est effectué au début et à la fin de chaque période de collecte et la moyenne des deux est utilisée pour déterminer la clairance urinaire sur la période donnée.

Différents marqueurs sont utilisés pour réaliser des mesures de clairance urinaire : l'inuline, des dérivés radiomarqués de l'inuline (^{14}C -inuline) et la créatinine.

La méthode traditionnelle de référence pour la mesure du débit de filtration glomérulaire chez l'homme, le chien et le chat est la clairance urinaire de l'inuline exogène perfusée. Lorsque de nouveaux marqueurs ou méthodes de calculs de clairance sont proposés, ils sont souvent comparés à la clairance urinaire de l'inuline pour permettre leur validation.

II.2. CLAIRANCE URINAIRE DE L'INULINE : METHODE DE REFERENCE POUR MESURER LE DFG

II.2.1. Propriétés de l'inuline

L'inuline est un polysaccharide (polyfructosane) de faible poids moléculaire (5200 Da) qui correspond à 32 molécules de fructose. Il est produit par de nombreuses plantes comme la chicorée ou des plantes de la famille des *astéracées*. L'inuline est exclusivement éliminée par filtration glomérulaire, non réabsorbée, ni sécrétée. Elle est métaboliquement inerte et non toxique pour l'organisme (Rogers et coll 1991). Par ces propriétés, l'inuline se rapproche le plus de la définition du marqueur idéal (critères de Smith) et est donc considérée comme le marqueur de référence. L'inuline est une molécule coûteuse et peu disponible. Peu de laboratoires en outre peuvent mesurer sa concentration plasmatique ou urinaire.

II.2.2. Dosage de l'inuline

L'inuline est généralement dosée par la méthode colorimétrique anthrone : chaque prélèvement est déprotéinisé avec de l'acide trichloroacétique, puis mélangé à la solution anthrone (acide sulfurique + anthrone + eau désionisé). Cette méthode est basée sur l'hydrolyse de l'inuline par l'acide sulfurique chaud puis la condensation avec l'anthrone qui produit une coloration verte. La coloration engendrée par la réaction est mesurée par spectrophotométrie (620 nm). La concentration est déduite à partir d'une courbe étalon obtenue avec des solutions d'inuline de concentration connue (Rogers et coll 1991). Les inconvénients de cette méthode sont qu'elle nécessite des produits caustiques et que des sucres comme le glucose peuvent interférer avec les mesures (100 mg de glucose donnent une coloration équivalente à 0.5 mg de fructose (Miyamoto et coll 1998)).

Une autre méthode employée est la méthode enzymatique (Summerfield et coll 1993). Elle utilise une inulinase pour hydrolyser l'inuline en fructose puis une sorbitol déshydrogénase qui transforme le fructose en sorbitol, cette conversion consomme du NADH qui est mesurée par spectrophotométrie. Cette méthode donne des résultats équivalents à ceux de la méthode anthrone et limite l'interférence avec d'autres sucres.

D'autres méthodes utilisent de l'inuline radiomarquée (^{14}C -inuline) afin de doser la radioactivité plutôt que l'inuline elle-même. La mesure de l'activité de chaque échantillon se fait dans une solution liquide à scintillation avec un compteur à scintillation. Ces mesures doivent être corrigées de la décroissance radioactive entre le moment de l'injection et le

moment de la mesure. Cette décroissance de la radioactivité est évaluée à l'aide d'un tube de référence contenant de la solution initiale dont l'activité est mesurée en début de manipulation puis au moment de la mesure de chaque échantillon.

II.2.3. Caractéristiques et résultats des différentes études utilisant la clairance urinaire de l'inuline pour mesurer le débit de filtration glomérulaire chez des chats sains

Sept études ont documenté la clairance urinaire de l'inuline avec (n = 5) ou sans marquage radioactif (n = 2) chez des chats sains. Le nombre d'animaux a varié selon les études de 3 à 35 chats sains. Toutes les études (à l'exception de celle d'Uribe et coll 1992) ont été réalisées sur des animaux tranquilisés à la propiomazine (1/7 : Osbaldiston et coll 1970) ou anesthésiés (5/7). Les produits anesthésiques ont été l'isoflurane (1/7 : Mc Clellan et coll 2006) ou le pentobarbital sodique (3/7 : Ross et Finco 1981, Brown et coll 1996b, Mathur et coll 2004) ou non précisé (1/7 : Adams et coll 1993). L'inuline a été administrée soit par voie sous-cutanée unique (2/7 : Mathur et coll 2004, Mc Clellan et coll 2006), par perfusion uniquement (1/7 : Uribe et coll 1992) ou par bolus suivi d'une perfusion (4/7 : Osbaldiston et coll 1970, Ross et Finco 1981, Adams et coll 1993, Brown et coll 1996b). Les collectes d'urines ont été réalisées sur des périodes allant de 20 à 30 minutes, les auteurs les ayant répétées 2 à 4 fois. Les méthodes de dosage ont été la méthode anthrone (3/7 : Osbaldiston et coll 1970, Uribe et coll 1992, Brown et coll 1996b), la méthode enzymatique (1/7 : Mc Clellan et coll 2006), la mesure de radioactivité (2/7 : Ross et Finco 1981, Adams et coll 1993), une étude n'ayant pas détaillé la méthode analytique (Mathur et coll 2004). Les résultats de DFG sont présentés dans le tableau 2, les valeurs moyennes de DFG variant de 2.09 à 3.83 ml/min/kg. Le détail de chacune des études est présenté en annexe 1.

Tableau 2 : Résumé des valeurs de débit de filtration glomérulaire obtenues chez le chat sain par la clairance urinaire de l'inuline radiomarkée ou non.

Marqueur	Chats	Anesthésie	Injection	Période	Dosage	DFG (ml/min/kg)	Référence
I	35	oui	IV	20 min [^]	A	3.83 ± 0.83 ^{SD}	<i>Osbaldiston et coll 1970</i>
¹⁴ C-I	8	oui	IV	3x20 min	Sc	3.51 ± 0.60 ^{SD}	<i>Ross et Finco 1981</i>
I	6	non	IV	3x20 min	A	2.64 ± 1.12 ^{SD}	<i>Uribe et coll 1992</i>
¹⁴ C-I	2 x 4	oui	IV	1x24 h	Sc	2.09 ± 0.31 ^{SD} (n=4) 2.22 ± 0.35 ^{SD} (n=4)	<i>Adams et coll 1993</i>
I	3	oui	IV	4x20 min	A	2.71 ± 0.12 ^{SEM}	<i>Brown et coll 1996b</i>
I	7	oui	SC	2x30 min	?	3.55 ± 0.35 ^{SD}	<i>Mathur et coll 2004</i>
I	8	oui	SC	2x30 min	E	3.01 (1.91-4.67)*	<i>Mc Clellan et coll 2006</i>

Marqueur : I : Inuline, ¹⁴C-I : inuline marquée au carbone 14

Chats : nombre de chats sains dans l'étude

Injection : voie d'injection du marqueur (intraveineuse IV ou sous-cutanée SC)

Période : Période de collecte d'urine : nombre et durée, ^ répétition variable suivant les chats

Dosage : A : méthode anthrone, E : enzymatique, Sc : compteur à scintillation, ? : non documenté.

DFG : Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-type (SD) ou ± erreur-type de la moyenne (SEM)

* : DFG exprimé en médiane (minimum-maximum)

Chez le chat, relativement peu d'études utilisent la clairance urinaire de l'inuline comme méthode de référence. La plupart préfèrent utiliser la clairance urinaire de la créatinine exogène, considérée comme équivalente.

II.3. CLAIRANCE URINAIRE DE LA CREATININE

II.3.1. Propriétés du marqueur

La créatinine est un produit de dégradation de la créatine. L'élimination de la créatinine se fait essentiellement par les urines (une part négligeable de dégradation est possible par les bactéries de l'intestin). L'excrétion de la créatinine dans les urines se fait uniquement par filtration glomérulaire chez le chat (Finco et Barsanti 1982). La créatinine étant moins chère et plus facile à doser que l'inuline (dosage possible chez le praticien), beaucoup d'études de mesure du DFG chez le chat utilisent comme méthode de référence la clairance urinaire de la créatinine exogène.

La concentration plasmatique de créatinine pouvant varier chez un individu en période post-prandiale, les mesures sont donc effectuées après une période de jeûne.

La créatinine peut être utilisée comme un marqueur exogène ou endogène.

II.3.2. Dosage de la créatinine

Le dosage de la créatinine peut s'effectuer par différentes techniques :

- la méthode de Jaffé (réaction picrate alcalin)
- la méthode enzymatique
- la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC)

Méthode de Jaffé

Elle consiste à mélanger le prélèvement à doser avec de l'acide picrique (réactif de coloration) et de la soude (réactif alcalin). La créatinine forme un complexe rouge avec le picrate alcalin. L'intensité de la coloration est ensuite mesurée avec un spectrophotomètre (492 nm). La créatinine a été longtemps dosée par la méthode de Jaffé, qui n'est pas totalement spécifique de la créatinine. Des substances peuvent en effet interférer avec la mesure de la créatinine et sont appelées des chromogènes non-créatiniques. Ces chromogènes sont présents en quantité variable dans le sang mais n'apparaissent pas dans les urines. Ils peuvent être endogènes (corps cétoniques, glucose, bilirubine) ou exogènes (céphalosporines). Le dosage de la créatinine plasmatique peut être surestimé à cause des chromogènes plasmatiques (Kerl et Cook 2005). Certains auteurs utilisent le réactif de Lloyd, un silicate d'aluminium qui adsorbe la créatinine, pour la séparer des chromogènes non spécifiques (Uribe et coll 1992).

Méthode enzymatique (Creton 2008)

Elle est utilisée dans la plupart des analyseurs actuels, et notamment ceux à usage vétérinaire. La créatinine diffuse vers la couche de réactifs où elle est hydrolysée en créatine. La créatine ainsi formée est convertie en sarcosine et en urée par la créatine aminohydrolase. La sarcosine, en présence de sarcosine oxydase, est oxydée en glycine, formaldéhyde et

peroxyde d'hydrogène. La réaction finale consiste en l'oxydation d'un leucodérivé catalysé par la peroxydase, pour former un colorant (Figure 16).

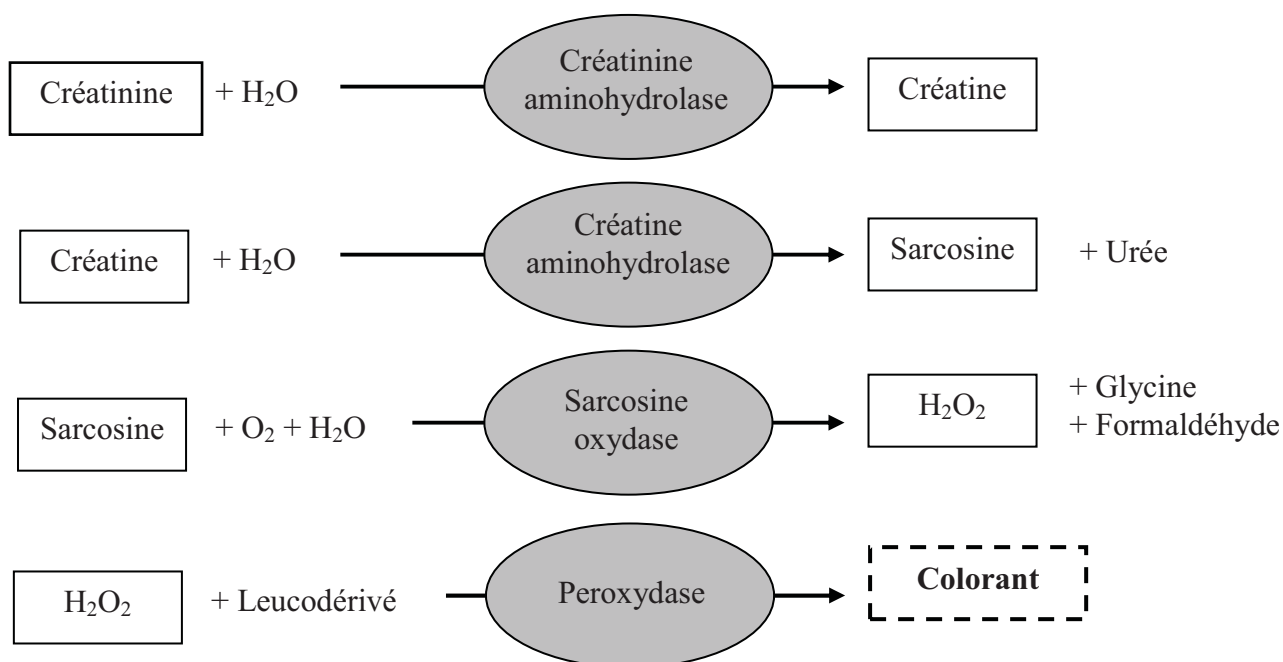


Figure 16 : Réactions chimiques intervenant dans le dosage de la créatinine par la méthode enzymatique (d'après Creton 2008).

La réflectance est alors mesurée à 3.85 et 5 minutes, et la variation entre ces deux lectures est proportionnelle à la concentration de créatinine contenue dans l'échantillon. La longueur d'onde utilisée est de 670 nm et les résultats sont obtenus en 5 minutes à une température d'incubation de 37°C.

La principale limite de cette méthode de dosage est la présence possible de substances interférentes dans le plasma pouvant biaiser les résultats. La principale molécule étant la créatine qui, supérieure à un certain seuil, provoquera une densité de fond excessive aboutissant à l'apparition d'un code d'erreur sur certains analyseurs (exemple : Vitros® 250, Ortho Clinical Diagnostic). Les autres molécules connues sont la proline, la dobutamine, et la lidocaïne.

Méthode HPLC

Elle consiste à effectuer une chromatographie en phase liquide après déprotéinisation des échantillons par de l'acide trichloroacétique, avec une détection UV à 254 nm.

Une étude a comparé les trois méthodes de dosage de la créatinine plasmatique chez le chat (Le Garreres et coll 2007). La méthode de Jaffé apparaît inadaptée car elle surestime les faibles concentrations de créatinine (chromogènes) et sous-estime les fortes concentrations de créatinine. La méthode enzymatique donne des résultats fiables et peut être considérée comme équivalente à la méthode HPLC, utilisée comme méthode de référence dans cette étude.

II.3.3. Comparaison entre la méthode de clairance urinaire utilisant la créatinine exogène et celle utilisant la créatinine endogène

L'avantage de la technique avec la créatinine exogène est que les mesures du DFG sont plus fiables chez les chats sains ou les chats atteints d'insuffisance rénale car les concentrations plasmatiques de créatinine plasmatique sont plus élevées suite à l'injection de créatinine exogène, ceci réduisant les erreurs dues entre autres aux chromogènes non-créatiniques lors de l'utilisation de la méthode de Jaffé (Finco 1995b). L'avantage de la technique avec la créatinine endogène est de s'affranchir de l'injection d'un marqueur et de tous ses inconvénients.

Cependant, aucune étude chez le chat n'a démontré d'équivalence en termes de résultats entre ces deux méthodes. Ainsi, jusqu'à preuve du contraire, les résultats obtenus par ces méthodes doivent être considérés comme provenant de deux méthodes de clairance différentes.

II.3.4. Caractéristiques et résultats des différentes études utilisant la clairance urinaire de la créatinine pour mesurer le débit de filtration glomérulaire chez des chats sains

Clairance urinaire de la créatinine exogène :

Six études ont documenté la clairance urinaire de la créatinine exogène chez des chats sains. Le nombre d'animaux sains a varié selon les études de 3 à 11 chats. Toutes les études ont été réalisées sur des animaux anesthésiés. Les produits anesthésiques utilisés ont été l'halothane (1/6 : Rogers et coll 1991), le pentobarbital (2/6 : Ross et Finco 1981, Brown et coll 1996b), la kétamine (2/6 : Miyamoto 2001a et 2001b) ou le thiamylal sodium suivi de l'halothane (1/6 : Brown et coll 1996a). La créatinine a été administrée soit par voie sous-cutanée (2/6 : Brown et coll 1996a et 1996b), soit par bolus IV suivi d'une perfusion (4/6 : Ross et Finco 1981, Rogers et coll 1991, Miyamoto 2001a et 2001b). Les collectes d'urine ont été réalisées sur des périodes allant de 20 à 60 minutes, les auteurs les ayant répétées de 3 à 5 fois. Les méthodes de dosage ont été la méthode de Jaffé (3/6 : Ross et Finco 1981, Miyamoto 2001a et 2001b), la méthode enzymatique (2/6 : Brown et coll 1996a et 1996b), une étude n'ayant pas détaillé ses méthodes analytiques (Rogers et coll 1991). Les résultats de DFG sont présentés dans le tableau 3, les valeurs moyennes de DFG variant de 2.56 à 3.34 ml/min/kg. Le détail de chacune des études est fourni en annexe 2.

L'étude de Ross et Finco (1981) a obtenu des valeurs de clairance urinaire de la créatinine exogène en moyenne inférieures de 14 % aux valeurs de clairance urinaire de la ^{14}C -inuline (2.94 ± 0.32 ml/min/kg et 3.51 ± 0.60 ml/min/kg). Cependant, ces 2 méthodes ont présenté une corrélation très forte ($r = 0.9870$). L'étude de Brown et coll (1996b) a obtenu des valeurs moyennes très proches et fortement corrélées entre la clairance urinaire de la créatinine exogène et celle de l'inuline (1.70 ± 0.29 ml/min/kg et 1.77 ± 0.27 ml/min/kg, avec un coefficient de corrélation $r^2 = 0.979$, $p < 0.0001$). La différence moyenne entre les deux méthodes était de 0.07 ± 0.04 ml/min/kg.

Clairance urinaire de la créatinine endogène :

Quatre études ont documenté la clairance urinaire de la créatinine endogène chez des chats sains. Le nombre d'animaux a varié de 6 à 35 chats sains. Deux études ont été réalisées sans anesthésie, ni sédation (Russo et coll 1986, Uribe et coll 1992), une étude a utilisé la propiomazine comme agent sédatif (Osbaldiston et coll 1970) et une étude n'a communiqué aucune information sur la possible utilisation d'agents anesthésiques ou sédatifs (Deguchi et coll 1997). Les collectes d'urines ont été effectuées sur des périodes allant de 20 minutes à 24 heures, certains auteurs les ayant répétées (2/4 : Osbaldiston et coll 1970, Russo et coll 1986). La méthode de dosage utilisée dans la totalité des études a été la méthode de Jaffé. Les résultats de DFG sont présentés dans le tableau 3, les valeurs moyennes de DFG variant de 1.81 à 2.70 ml/min/kg. Le détail de chacune des études est fourni en annexe 2.

Dans l'étude d'Osbaldiston et coll (1970), la clairance urinaire de la créatinine endogène donne des valeurs significativement plus faibles que la clairance urinaire de l'inuline (2.70 ± 1.12 ml/min/kg et 3.83 ± 0.83 ml/min/kg, soit une sous-estimation moyenne de 30 %). La corrélation entre les deux méthodes est mauvaise dans cette étude avec un coefficient de corrélation $r = 0,102$. Contrairement à l'étude précédente, l'étude d'Uribe et coll (1992) a obtenu des valeurs de la clairance urinaire de la créatinine endogène supérieures de 39 % en moyenne à celles de la clairance urinaire de l'inuline (3.09 ± 1.00 ml/min/kg et 1.89 ± 0.78 ml/min/kg respectivement, chez 6 chats sains et 3 chats partiellement néphrectomisés). Le coefficient de corrélation entre les deux méthodes est $r = 0.83$.

Tableau 3 : Résumé des valeurs de débit de filtration glomérulaire obtenues chez le chat sain par la clairance urinaire de la créatinine.

Marqueur	Chats	Anesthésie	Injection	Période	Dosage	DFG (ml/min/kg)	Référence
Cr-exo	11	oui	IV	3x20min	Jaffé	2.94 ± 0.32^{SD}	<i>Ross et Finco 1981</i>
Cr-exo	6	oui	IV	3x60min	?	2.56 ± 0.61^{SD}	<i>Rogers et coll 1991</i>
Cr-exo	5	oui	SC	5x30min	Enz	2.7 ± 0.28^{SEM}	<i>Brown et coll 1996a</i>
Cr-exo	3	oui	SC	4x20min	Enz	2.74 ± 0.04^{SEM}	<i>Brown et coll 1996b</i>
Cr-exo	4	oui	IV	3x30min	Jaffé	3.34 ± 0.13^{SEM}	<i>Miyamoto 2001a</i>
Cr-exo	10	oui	IV	3x30min	Jaffé	3.10 ± 0.12^{SEM}	<i>Miyamoto 2001b</i>
Cr-endo	35	oui	/	20 min [^]	Jaffé	2.70 ± 1.12^{SD}	<i>Osbaldiston et coll 1970</i>
Cr-endo	12	non	/	2x24h	Jaffé	2.31 ± 0.47^{SD}	<i>Russo et coll 1986</i>
Cr-endo	6	non	/	1x24h	Jaffé	1.81 ± 0.99^{SD}	<i>Uribe et coll 1992</i>
Cr-endo	6	?	/	1x60min	Jaffé	2.64 ± 0.22^{SD}	<i>Deguchi et coll 1997</i>

Marqueur : Cr-exo : créatinine exogène, Cr-endo : créatinine endogène

Chats : nombre de chats sains dans l'étude

Anesthésie : ? : non documentée

Injection : voie d'injection du marqueur (intraveineuse IV ou sous cutanée SC)

Période : nombre et durée des périodes de collecte d'urine, [^] répétition variable suivant les chats

Dosage : méthode de dosage de la créatinine (Jaffé : méthode de Jaffé, Enz : méthode enzymatique, ? : non documentée)

DFG : Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart-type (SD) ou \pm erreur-type de la moyenne (SEM)

II.4. LIMITES DES METHODES DE CLAIRANCE URINAIRE

Les avantages de l'évaluation du DFG par la mesure de la clairance urinaire de marqueurs sont la facilité de son calcul mathématique et un nombre de prélèvements réduit (une période de collecte d'urine, un ou deux prélèvements de sang).

Cependant, de nombreux inconvénients existent. La procédure est laborieuse et nécessite un personnel entraîné. Une perfusion constante peut être nécessaire pendant toute la période de collecte d'urine. L'inconvénient majeur de ces techniques est la récolte des urines. Une vidange totale de la vessie associée à des rinçages vésicaux est nécessaire en début et fin de période, procédure lourde avec une incertitude sur le recueil total des urines. L'utilisation d'un cathéter urinaire pour la vidange de la vessie et la collecte des urines rend cette méthode invasive et augmente le risque d'infections du tractus urinaire (Barsanti et coll 1985). La pose de ces cathéters implique une sédation ou même une anesthésie des chats. Le cathéter peut se boucher ou être retiré par le chat, l'urine peut couler à côté. Le plateau de la cage à métabolisme doit être rincé après miction et doit être gardé exempt de nourriture et de fèces. Les manipulations sont donc fastidieuses et source d'imprécision dans les mesures. Pour ces raisons, de nombreuses méthodes utilisant la clairance plasmatique de marqueurs divers ont été proposées comme alternatives aux méthodes de clairances urinaires.

III. METHODES DE CLAIRANCE PLASMATIQUE

III.1. PROTOCOLE GENERAL

Confer partie II, section IV.1.

III.2. CLAIRANCE PLASMATIQUE DE L'INULINE

Les propriétés de l'inuline et les caractéristiques du dosage ont été présentées dans la partie III, sections II.2.1 et II.2.2.

III.2.1. Caractéristiques et résultats des différentes études utilisant la clairance plasmatique de l'inuline pour mesurer le débit de filtration glomérulaire chez des chats sains

Sept études ont documenté la clairance plasmatique de l'inuline avec (2/7) ou sans marquage radioactif (5/7) chez des chats sains. Le nombre d'animaux sains a varié selon les études de 3 à 30 chats. Trois études ont utilisé des agents anesthésiques pour la contention des chats durant la procédure, ces agents étant la kétamine (1/7 : Miyamoto 2001b), le pentobarbital (1/7 : Brown et coll 1996b) et l'halothane (1/7 : Rogers et coll 1991). Quatre autres études n'ont pas utilisé de contention chimique (Fettman et coll 1985, Miyamoto 1998, Miller et coll 1999, Haller et coll 2003). L'inuline a été administrée en bolus IV dans l'ensemble des études. Le nombre de prélèvements sanguins a varié de 2 à 13, la période de prélèvement s'étendant de 95 à 240 minutes. Les méthodes de dosage ont été la méthode anthrone (4/7 : Rogers et coll 1991, Brown et coll 1996b, Miyamoto 1998, Miyamoto 2001b),

la méthode enzymatique (1/7 : Haller et coll 2003) ou la mesure de radioactivité (2/7 : Fettman et coll 1985, Miller et coll 1999). Une étude a utilisé exclusivement le modèle bicompartimental (Haller et coll 2003), deux autres exclusivement le modèle monocompartimental (Fettman et coll 1985, Miller et coll 1999). Trois études (Roger et coll 1991, Brown et coll 1996b et Miyamoto 1998) ont comparé les différents modèles pharmacocinétiques. Une étude n'a pas précisé le modèle pharmacocinétique utilisé (Miyamoto 2001b). Les résultats de DFG sont présentés dans le tableau 4, les valeurs moyennes variant entre 2.08 à 3.73 ml/min/kg. Le détail de chacune des études est fourni en annexe 3.

Une très bonne corrélation a été observée entre la clairance plasmatique de l'inuline et la clairance plasmatique de l'iohexol, après injection unique de chacun des marqueurs ($r = 0.9745$) (Haller et coll 2003). Miyamoto (2001b) n'a observé aucune différence significative entre les résultats de la clairance plasmatique de l'inuline et ceux de la clairance urinaire de la créatinine exogène (la différence moyenne était de - 0.08 ml/min/kg, avec un intervalle de confiance à 95% de -0.91 à 0.75 ml/min/kg). L'étude de Brown et coll (1996b) a obtenu un coefficient de corrélation $r^2 = 0.942$ entre la clairance plasmatique de l'inuline (modèle non compartimental) et la clairance urinaire de la créatinine exogène. Inversement, Rogers et coll (1991) ont obtenu, dans leur étude, une mauvaise corrélation de la clairance plasmatique de l'inuline avec la clairance urinaire de la créatinine exogène (modèle monocompartimental : $r = 0.538$, $p > 0.10$; modèle bicompartimental : $r = 0.625$, $p > 0.10$). Concernant la comparaison des modèles pharmacocinétiques, Roger et coll (1991) ont obtenu une forte corrélation entre le modèle monocompartimental et le modèle bicompartimental ($r = 0.927$, $p < 0.01$). Miyamoto (1998) n'a pas trouvé de différence significative entre les résultats obtenus avec le modèle bicompartimental et ceux avec le modèle non compartimental ($r = 0.994$, $p < 0.0001$).

Tableau 4 : Résumé des valeurs de débit de filtration glomérulaire obtenues chez le chat sain par la clairance plasmatique de l'inuline radiomarquée ou non.

Marqueur	Chats	Anesthésie	PS	Durée	Dosage	Modèle	DFG (ml/min/kg)	Référence
¹⁴ C-I	25	non	9	150	Sc	T	3.24 ± 0.14 ^{SEM}	Fettman et coll 1985
I	6	oui	9	240	A	1-C	3.07 ± 0.77 ^{SD}	Rogers et coll 1991
I	6	oui	9	240	A	2-C	2.47 ± 0.71 ^{SD}	Rogers et coll 1991
I	3	oui	7	95	A	T	2.48 ± 0.14 ^{SEM}	Brown et coll 1996b
I	3	oui	3	95	A	T	2.08 ± 0.04 ^{SEM}	Brown et coll 1996b
I	3	oui	2	95	A	1-C	3.73 ± 0.23 ^{SEM}	Brown et coll 1996b
I	10	non	13	240	A	2-C	3.63 ± 0.67 ^{SD}	Miyamoto 1998
³ H-I	6	non	9	150	Sc	T	2.49 ± 0.26 ^{SEM}	Miller et coll 1999
I	10	oui	5	240	A	?	3.12 ± 0.10 ^{SEM}	Miyamoto 2001b
I	30	non	8	180	Enz	2-C	2.72 (2.07-3.69)*	Haller et coll 2003

Marqueur : I : inuline, ¹⁴C-I : inuline marquée au carbone 14, ³H-I : inuline marquée au tritium.

Chats : nombre de chats sains utilisés dans l'étude

Anesth. : anesthésie

PS : nombre de prélèvements de sang

Durée : temps du dernier prélèvement en minutes

Dosage : Enz : enzymatique, A : méthode anthrone, Sc : compteur à scintillation

Modèle : modèle pharmacocinétique, 2-C : modèle bicompartimental, 1-C : modèle monocompartimental, T : modèle non compartimental, ? : non documenté

DFG : les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-type (SD) ou ± erreur-type de la moyenne (SEM)

* : DFG exprimé en médiane (minimum-maximum)

III.3. CLAIRANCE PLASMATIQUE DE LA CREATININE

Les propriétés de la créatinine et les caractéristiques du dosage ont été présentées dans la partie III, section II.3.1 et II.3.2.

III.3.1. Caractéristiques et résultats des différentes études utilisant la clairance plasmatique de la créatinine pour mesurer le débit de filtration glomérulaire chez des chats sains

Quatre études ont documenté la clairance plasmatique de la créatinine exogène chez des chats sains. Le nombre d'animaux a varié selon les études de 6 à 51 chats sains. Toutes les études ont été réalisées sur des animaux ni tranquillisés, ni anesthésiés. La créatinine a été administrée par bolus IV. Le nombre de prélèvements de sang a varié de 5 à 13, la période de prélèvement s'étendant de 240 à 600 minutes. Les méthodes de dosage ont été la méthode de Jaffé (1/4 : Miyamoto 1998) ou la méthode enzymatique (3/4 : Le Garreres et coll 2007, Van Hoek et coll 2007, Heiene et coll 2009). Deux études ont utilisé uniquement le modèle non compartimental (Le Garreres et coll 2007, Van Hoek et coll 2007), les deux autres ayant utilisé différents modèles pharmacocinétiques (non compartimental et bicompartimental : Miyamoto 1998, non compartimental et monocompartimental : Heiene et coll 2009). Les résultats de DFG sont présentés dans le tableau 5, les valeurs moyennes variant de 2.3 à 4.24 ml/min/kg. Le détail de chacune des études est fourni en annexe 4.

Miyamoto (1998) considère que la créatinine n'est pas un bon indicateur pharmacocinétique pour une estimation du DFG par la clairance plasmatique car l'aire estimée après le dernier prélèvement varie de 27 à 40 % de l'ASC totale selon que le dernier prélèvement est réalisé à 120, 180 ou 240 minutes. Van Hoek et coll (2007) ont observé une bonne corrélation de la clairance plasmatique de la créatinine avec la clairance plasmatique de l'endo-iohexol et de l'exo-iohexol, mais pas avec la clairance plasmatique du ^{51}Cr -EDTA. Le coefficient de variation inter-jour pour la clairance plasmatique de la créatinine était de 17.31 % (3 mesures sur 3 semaines différentes). Le Garreres et coll (2007) ont obtenu une clairance plasmatique de la créatinine significativement plus élevée que la clairance plasmatique de l'exo-iohexol (2.3 ± 0.73 et 1.8 ± 0.32 ml/min/kg respectivement). Inversement, dans l'étude de Heiene et coll (2009), les valeurs de la clairance de la créatinine sont significativement supérieures ($p < 0.01$) à celles de la clairance de l'iohexol (modèle monocompartimental : 3.19 ± 1.11 et 2.71 ± 0.97 ml/min/kg respectivement, modèle non compartimental : 2.55 ± 0.64 et 2.26 ± 0.62 ml/min/kg respectivement) et ce d'autant plus lorsque le modèle monocompartimental est utilisé. Concernant les modèles pharmacocinétiques, Miyamoto (1998) a obtenu une forte corrélation entre le modèle bicompartimental et le modèle non compartimental ($r = 0.959$, $p < 0.0001$).

Tableau 5 : Résumé des valeurs de débit de filtration glomérulaire obtenues chez le chat sain par la clairance plasmatique de la créatinine.

Chats	Anesthésie	PS	Durée	Dosage	Modèle	DFG (ml/min/kg)	Référence
10	non	13	240	Jaffé	2-C	$4.24 \pm 0.67^{\text{SD}}$	<i>Miyamoto 1998</i>
6	non	8	480	Enz	T	$2.3 \pm 0.73^{\text{SD}}$	<i>Le Garreres et coll 2007</i>
12	non	10	600	Enz	T	$2.3 \pm 0.66^{\text{SD}}$	<i>Van Hoek et coll 2007</i>
51	non	5	300	Enz	T	$2.55 \pm 0.64^{\text{SD}}$	<i>Heiene et coll 2009</i>
51	non	5	300	Enz	1-C	$3.19 \pm 1.11^{\text{SD}}$	<i>Heiene et coll 2009</i>

Chats : nombre de chats sains utilisés dans l'étude

PS : nombre de prélèvements de sang

Durée : temps du dernier prélèvement en minutes

Dosage : Enz : méthode enzymatique, Jaffé : méthode de Jaffé

Modèle : modèle pharmacocinétique, 2-C : modèle bicompartimental, , T : modèle non compartimental

DFG : les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart-type (SD)

III.4. CLAIRANCE PLASMATIQUE DE PRODUITS DE CONTRASTE

Les produits de contraste permettent de révéler plus facilement et de façon plus fine certains organes ou tissus dans l'organisme avec des systèmes radiographiques (myélographie, angiographie, urographie, rénogrammes...). Cette visualisation est possible grâce à l'absorption des rayons X par l'iode, absorption proportionnelle à la concentration d'iode, marqueur de la molécule (Bourin et coll 1997).

Les produits de contraste utilisés pour la détermination du DFG chez le chat sont l'iothamalate (produit ionisé) et principalement l'iohexol (produit non ionisé).

III.4.1. Clairance plasmatique de l'iothalamate

a. Propriétés de l'iothalamate

L'iothalamate est un produit de contraste, classé dans les molécules ionisées. Les propriétés de l'iothalamate répondent dans l'ensemble aux critères de Smith (entre autres, élimination uniquement par filtration glomérulaire, aucune sécrétion, ni réabsorption tubulaire). Il présente une toxicité potentielle (néphrotoxicité) assez importante par rapport aux nouvelles générations de produits de contraste et aux autres marqueurs.

b. Caractéristiques et résultats de l'étude utilisant la clairance plasmatique de l'iothalamate pour mesurer le débit de filtration glomérulaire chez des chats sains

Une seule étude a documenté la clairance plasmatique de l'iothalamate chez des chats sains (Ohashi et coll 1996). Quatre chats sains ont été utilisés. Aucune information concernant l'utilisation possible d'une anesthésie n'a été fournie par les auteurs. L'iothalamate a été injecté en bolus IV à une dose de 113.8 mg/kg. Onze prélèvements sanguins ont été réalisés après l'injection (0, 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 150, 180 et 360 minutes). Le modèle monocompartimental a été utilisé. L'iothalamate a été dosé par HPLC. Le DFG obtenu a été de **4.10 ± 1.00 ml/min/kg** (moy ± SD).

Avec l'utilisation d'un modèle monocompartimental, les auteurs recommandent de réaliser les prélèvements à partir de 30 minutes après l'administration de l'iothalamate et d'obtenir au moins 3 prélèvements sanguins, à 60, 90 et 120 minutes.

L'iothalamate est peu utilisé pour mesurer le DFG chez le chat (une seule étude). Un autre produit de contraste iodé, l'iohexol, lui est largement préféré (neuf études chez le chat sain).

III.4.2. Clairance plasmatique de l'iohexol

a. Propriétés de l'iohexol

L'iohexol (Omnipaque®) est un produit de contraste iodé, soluble, à faible osmolalité et non ionique. Il est facilement disponible dans le commerce car utilisé couramment comme produit de contraste en imagerie. L'iohexol est très stable dans l'échantillon de plasma, ce qui permet la congélation pendant plusieurs semaines avant le dosage et/ou l'envoi postal à un laboratoire central. La fixation de l'iohexol aux protéines est négligeable (<1%) et pratiquement 100 % de l'iohexol est retrouvé non métabolisé dans les urines 24 heures après une administration IV chez l'homme (Effersoe et coll 1990).

b. Dosage de l'iohexol

La concentration plasmatique de l'iohexol peut être déterminée par différentes techniques :

- fluorescence aux rayons X (Goy-Thollot 2006a, 2006b)
- HPLC avec détection UV (Van Hoek et coll 2007, Le Garreres et coll 2007)
- électrophorèse capillaire (Braserton et coll 1997)
- dosage colorimétrique (Miyamoto 2001a, 2001c)

- La méthode de mesure la plus utilisée jusqu'à récemment pour sa simplicité a été la fluorescence aux rayons X. Cependant, c'est une méthode onéreuse et nécessitant l'utilisation d'un radio-isotope (^{241}Am). Elle est donc soumise aux contraintes réglementaires. Son seuil de détection est élevé et elle nécessite donc de relativement volumineux prélèvements sanguins (Braselton et coll 1997).
- La méthode colorimétrique utilise la désiodination par hydrolyse alcaline puis la mesure de l'iode libérée par la méthode cerium-arsenic. Le dosage se fait par spectrophotométrie à 410 nm (Braselton et coll 1997).
- La méthode d'électrophorèse capillaire est rapide et présente des limites de détection basses si elle est précédée d'une hydrolyse protéique à l'acétonitrile (Braselton et coll 1997).
- L'avantage de l'HPLC est qu'elle permet de mesurer la concentration plasmatique des deux stéréoisomères (exo- et endo-iohexol), ce qui permet de calculer leur clairance respective après une administration d'iohexol. Cette méthode nécessite de mesurer la part exacte de chaque isomère dans la solution injectée afin de calculer la clairance de chacun par la suite (sachant que l'exo-iohexol est généralement majoritaire). Il a été montré que les clairances de l'endo et de l'exo-iohexol étaient différentes (Le Garreres et coll 2007, Van Hoek et coll 2007).

Une méthode de mesure de l'iohexol par spectroscopie d'émission atomique sur plasma produit par laser a été décrite chez le chien et le chat (Braselton et coll 1997). Par rapport à la fluorescence aux rayons X, elle possède des seuils inférieurs de détection, utilisant donc des doses administrées d'iohexol et des volumes de prélèvement sanguin moins importants. Des interférences avec le phosphore existent et nécessitent des corrections. La linéarité et la précision semblent suffisantes pour déterminer la concentration d'iode avec une limite de quantification de 15 mg/L.

c. Caractéristiques et résultats des différentes études utilisant la clairance plasmatique de l'iohexol pour mesurer le débit de filtration glomérulaire chez des chats sains

Neuf études ont documenté la clairance plasmatique de l'iohexol chez des chats sains. Le nombre d'animaux a varié de 4 à 51 chats sains. Deux études ont eu recours à l'anesthésie pour réaliser les manipulations (Brown et coll 1996a, Miyamoto 2001a). Les produits anesthésiques utilisés ont été la kétamine (Miyamoto 2001a), le thiamylal sodium puis l'halothane (Brown et coll 1996a). L'iohexol a été administré par bolus IV. Le nombre de prélèvements sanguins a varié de 3 à 10 prélèvements, la période de prélèvement variant entre 195 et 600 minutes. Les méthodes de dosage ont été la méthode colorimétrique (2/9 : Miyamoto 2001a et 2001c), la fluorescence aux rayons x (2/9 : Brown et coll 1996a, Goy-Thollot 2006a), l'HPLC (4/9 : Le Garreres et coll 2007, Van Hoek et coll 2007, Goodman et coll 2009, Heiene et coll 2009) ou la spectroscopie d'émission atomique sur plasma produit par laser (1/9 : Becker et coll 2000). Quatre études ont utilisé uniquement le modèle monocompartimental (Becker et coll 2000, Miyamoto 2001a et 2001c, Goodman et coll 2009), une uniquement le modèle bicompartimental (Goy-Thollot 2006a) et deux uniquement le modèle non compartimental (Le Garreres et coll 2007, Van Hoek et coll 2007). Deux études ont utilisé différents modèles pharmacocinétiques (Brown et coll 1996a, Heiene et coll

2009). Les résultats de DFG chez le chat sain sont présentés dans le tableau 6, les valeurs moyennes variant de 1.7 à 3.68 ml/min/kg. Le détail de chacune des études est fourni en annexe 5.

Miyamoto (2001a) a trouvé une très bonne corrélation entre la clairance plasmatique de l'iohexol et la clairance urinaire de la créatinine exogène ($r = 0.951$). Le Garreres et coll (2007) ont obtenu une clairance plasmatique de l'exo-iohexol significativement inférieure à la clairance plasmatique de la créatinine (2.3 ± 0.73 ml/min/kg) chez les mêmes 6 chats sains. Les valeurs de la clairance plasmatique de l'endo-iohexol chez ces 6 chats n'ont pas été mentionnées dans cette étude. Cependant, les auteurs ont observé une différence significative entre les clairances plasmatiques de l'exo-iohexol (1.7 ± 0.4 ml/min/kg) et celles de l'endo-iohexol (1.4 ± 0.4 ml/min/kg), en considérant à la fois les chats non azotémiques ($n = 6$) et les chats azotémiques ($n = 6$). Van Hoek et coll (2007) ont également trouvé une différence significative entre la clairance de l'exo-iohexol (1.7 ± 0.29 ml/min/kg) et celle de l'endo-iohexol (3.0 ± 0.64 ml/min/kg). Aucun effet significatif de l'âge sur la clairance de ces deux composés ne fut observé. Le coefficient de variation inter-jour du DFG était de 7.05 % pour la clairance de l'exo-iohexol et de 14.16 % pour celle de l'endo-iohexol, pour l'ensemble des chats (3 mesures sur 3 semaines différentes). Dans l'étude de Heiene et coll (2009), les valeurs de la clairance de la créatinine (modèle monocompartimental : 3.19 ± 1.11 ml/min/kg, modèle non compartimental : 2.55 ± 0.64 ml/min/kg) ont été significativement supérieures ($p < 0.01$) à celles de la clairance de l'iohexol, et ce d'autant plus lorsque le modèle monocompartimental est utilisé. Comme dans l'étude de Van Hoek et coll (2007), aucun effet significatif de l'âge sur la clairance de l'iohexol n'a été mis en évidence (Heiene et coll 2009).

L'étude de Brown et coll (1996a) a comparé les différents modèles pharmacocinétiques. Les valeurs obtenues de clairance plasmatique dans les différents modèles (iohexol) sont comparées avec celles obtenues avec la méthode de référence (clairance urinaire de la créatinine exogène). Le modèle qui donne les meilleurs résultats est le modèle non compartimental avec la méthode des trapèzes (-0.01 ± 0.32 ml/min/kg : différence moyenne avec la méthode de référence ± 1.96 écart-type). Le modèle bicompartimental (0.03 ± 0.37 ml/min/kg) donne des résultats intermédiaires. Le modèle monocompartimental donne des résultats insuffisants (-0.33 ± 0.82 ml/min/kg), l'utilisation d'une formule de correction appliquée au modèle précédent n'améliore pas ces résultats (-0.35 ± 0.23 ml/min/kg).

Tableau 6 : Résumé des valeurs de débit de filtration glomérulaire obtenues chez le chat sain par la clairance plasmatique de l'iohexol.

Marqueur	Chats	Anesthésie	PS	Durée	Dosage	Modèle	DFG (ml/min/kg)	Référence
Io	5	oui	7	195	Fluo X	2-C, 1-C, T	?	Brown et coll 1996a
Io	10	non	3	240	Spectro	1-C	1.83 ± 0.56^{SD} $2.05 \pm 0.81^{SD \wedge}$	Becker et coll 2000
Io	4	oui	3	240	Colo	1-C	3.64 ± 0.13^{SEM}	Miyamoto 2001a
Io	17	non	3	240	Colo	1-C	$3.68 (3.22 - 6.23)^*$	Miyamoto 2001c
Io	19	non	10	240	Fluo X	2-C	2.75 ± 0.74^{SD}	Goy-Thollot et coll 2006a
Io	6	non	4	240	HPLC	1-C	3.21 ± 0.25^{SEM}	Goodman et coll 2009
Io	51	non	5	300	HPLC	1-C	2.71 ± 0.97^{SD}	Heiene et coll 2009
Io	51	non	5	300	HPLC	T	2.26 ± 0.62^{SD}	Heiene et coll 2009
Exo-Io	6	non	8	480	HPLC	T	1.8 ± 0.32^{SD}	Le Garreres et coll 2007
Exo-Io	12	non	10	600	HPLC	T	1.7 ± 0.29^{SD}	Van Hoek et coll 2007
Endo-Io	12	non	10	600	HPLC	T	3.0 ± 0.64^{SD}	Van Hoek et coll 2007

Marqueur : Io : iohexol, Exo-Io : exo-iohexol, Endo-Io : endo-iohexol

Chats : nombre de chats sains utilisés dans l'étude

PS : nombre de prélèvements de sang

Durée : temps du dernier prélèvement en minutes

Dosage : Colo : colorimétrie, Fluo X : fluorescence aux rayons X, Spectro : spectroscopie d'émission atomique sur plasma produit par laser

Modèle : modèle pharmacocinétique, 2-C : modèle bicompartimental, 1-C : modèle monocompartimental, T : modèle non compartimental

DFG : les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart-type (SD) ou \pm erreur-type de la moyenne (SEM)

* : DFG exprimé en médiane (minimum-maximum) , ? : non communiqué par les auteurs, ^ mesure réalisée 6 semaines après la première.

III.4.3. Utilisation des chélates de gadolinium

Les agents chélateurs de gadolinium (Gd) (gadopentate (Magnevist®), gadodiamide (Omniscan®), gadoversetamide (OptiMARK®)) sont largement utilisés comme agents de contraste pour les IRM réalisés chez les humains et les animaux de compagnie.

Ces produits peuvent être toxiques chez les humains, notamment par l'apparition d'une fibrose systémique néphrogénique chez certains patients. Les patients ayant une insuffisance rénale sont plus à risque de développer cette affection suite à l'injection de ces produits (Sadowski et coll 2007). Cette toxicité n'a pas encore été documentée chez le chien et le chat. Ces produits chélateurs peuvent être utilisés comme des marqueurs de filtration glomérulaire car ils respectent les critères de Smith.

En médecine humaine, des mesures de DFG utilisant la clairance du gadopentate ont donné des résultats bien corrélés avec la clairance du ^{99m}Tc -DTPA (Choyke et coll 1992). Cependant, le dosage de ces produits nécessite des équipements lourds (spectromètre à

résonance magnétique ou analyse par spectrométrie de masse couplée à un plasma inductif (ICP-MS)).

Une étude chez 30 chats sains (Magnotti et coll 2009) a testé une nouvelle méthode pour doser la gadolinium : une méthode colorimétrique utilisant de l'arsano III et un spectrophotomètre (654 nm). L'interférence avec le calcium a été éliminée par utilisation de deferiprone et d'un pH optimal. Une dose de 0.1 mmol/kg de gadopentate (Magnevist®) a été injectée en bolus IV puis 4 prélèvements de sang ont été réalisés (1,2,3 et 4 heures). La clairance a été calculée à partir de 2 points (modèle monocompartmental) et a été comparée à la clairance de l'iohexol. Les prélèvements sont stables réfrigérés (jusqu'à 7 jours). Les résultats de clairance ont été similaires à ceux obtenus avec la clairance plasmatique de l'iohexol. Cependant, les valeurs de DFG ne sont pas fournies par les auteurs.

Cette étude constitue donc une première approche de l'utilisation du gadolinium chez le chat. Des études supplémentaires sont nécessaires pour vérifier l'absence de toxicité, pour mettre en place des protocoles standards ainsi que pour comparer les résultats de clairance aux méthodes de référence.

III.5. CLAIRANCE PLASMATIQUE DE MOLECULES CHELATRICES RADIOMARQUEES

Des molécules chélatrices sont également utilisées pour déterminer le DFG. Ces molécules sont l'EDTA (EthylèneDiaminoTétraAcétate) ou le DTPA (Diéthylène TriaminoPentaAcétate). Ce sont surtout leurs dérivés radiomarqués (^{51}Cr -EDTA, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA) qui sont employés pour réaliser des mesures de clairance plasmatique, leur radioactivité facilitant leur dosage. Les principaux inconvénients de ces méthodes sont le recours à des équipements spéciaux et coûteux, mais également la présence de radiations et la nécessité d'isoler l'animal après la procédure, le temps nécessaire à l'élimination du traceur.

III.5.1. Clairance plasmatique du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA

a. Propriétés du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA

Le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA est souvent utilisé car il est éliminé uniquement par filtration glomérulaire et n'est ni réabsorbé, ni sécrété par les tubules. Cependant, une faible proportion (environ 5 %) se lie aux protéines plasmatiques, ainsi une correction arithmétique peut s'avérer nécessaire afin d'éviter de sous-estimer le DFG (Twardock et coll 1991). Il n'est pas métabolisé dans l'organisme et présente une demi-vie radioactive courte (6h), ce qui évite une longue rémanence chez le patient après la procédure (95 % du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA est éliminé dans les urines au bout de 24 h). Le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ est facilement disponible en routine, possède une faible radiotoxicité et est relativement peu coûteux par rapport aux autres isotopes. Le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA présente donc les caractéristiques d'un marqueur idéal pour mesurer le DFG. Cependant, le $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA est sensible à l'oxydation et doit être préparé à l'abri de l'air et de l'humidité. Des agents antioxydants peuvent être utilisés. L'oxydation provoque une augmentation du technetium hydrolysé réduit, susceptible de produire des colloïdes in vivo ayant une cinétique différente de celle du DTPA.

b. Dosage du ^{99m}Tc -DTPA

La radioactivité des prélèvements est mesurée à l'aide d'un compteur à scintillation. La radioactivité de la seringue est mesurée dans un calibrateur avant et après injection, la différence des deux correspond à la dose exacte injectée. Une dose de référence est conservée et sera utilisée lors du comptage du ^{99m}Tc -DTPA des différents prélèvements pour évaluer la décroissance de la radioactivité de l'isotope et ainsi réaliser des corrections.

c. Caractéristiques et résultats des différentes études utilisant la clairance plasmatique du ^{99m}Tc -DTPA pour mesurer le débit de filtration glomérulaire chez des chats sains

Six études ont documenté la clairance plasmatique du ^{99m}Tc -DTPA chez des chats sains. Le nombre d'animaux a varié de 5 à 12 chats sains. Quatre études ont été effectuées sans tranquillisation ni anesthésie des chats durant les manipulations (Russo et coll 1986, Graves et coll 1994, Bolliger et coll 2005, McClellan et coll 2006). Les 2 études ayant eu recours à une contention chimique ont utilisé de l'halothane (Rogers et coll 1991) ou de la médétomidine et du butorphanol (Reichle et coll 2002). Le ^{99m}Tc -DTPA a été administré par bolus IV. Le nombre de prélèvements sanguins a varié de 3 à 7, la période de prélèvement variant de 180 à 240 minutes. Une étude a utilisé uniquement le modèle bicompartimental (Reichle et coll 2002), deux autres uniquement le modèle monocompartimental (Graves et coll 1994, Bolliger et coll 2005). L'étude de Russo et coll (1986) a comparé l'utilisation des deux modèles pharmacocinétiques précédents. Deux études n'ont pas exprimé le type de modèle utilisé (Rogers et coll 1991, McClellan et coll 2006). Les résultats de DFG sont présentés dans le tableau 7, les valeurs moyennes variant de 2.1 à 3.5 ml/min/kg. Le détail de chacune des études est fourni en annexe 6.

Russo et coll (1986) ont observé que les valeurs de la clairance urinaire de la créatinine endogène sur 24 heures (2.31 ± 0.47 ml/min/kg) ne sont pas significativement différentes des valeurs de la clairance du ^{99m}Tc -DTPA (2.52 ± 0.58 ml/min/kg, modèle bicompartimental). Cependant, le coefficient de corrélation entre les 2 méthodes est faible : 0.495. Rogers et coll (1991) ont trouvé une corrélation significative avec la clairance urinaire de la créatinine exogène sur 30 minutes ($r = 0.852$; $p < 0.05$). Mc Clellan et coll (2006) ont obtenu une mauvaise corrélation avec la clairance urinaire de l'inuline sur 30 minutes (médiane : 3.01 ml/kg/min (min 1.91- max 4.67), $r^2 = 0.48$, $p = 0.06$).

Tableau 7 : Résumé des valeurs de débit de filtration glomérulaire obtenues chez le chat sain par la clairance plasmatique du ^{99m}Tc -DTPA.

Chats	Anesthésiés	PS	Durée	Modèle	DFG (ml/min/kg)	Référence
12	non	7	180	1-C	$2.68 \pm 0.68^{\text{SD}}$	<i>Russo et coll 1986</i>
12	non	7	180	2-C	$2.52 \pm 0.58^{\text{SD}}$	<i>Russo et coll 1986</i>
6	oui	4	180	?	$2.60 \pm 0.72^{\text{SD}}$	<i>Rogers et coll 1991</i>
11	non	4	180	1-C	$2.02 \pm 0.27^{\text{SD}}$	<i>Graves et coll 1994</i>
5	oui	5	240	2-C	$2.1 \pm 0.2^{\text{SD}}$	<i>Reichle et coll 2002</i>
2x10	non	3	180	1-C	$3.5 \pm 0.4^{\text{SEM}}$ (n=10) $3.5 \pm 0.3^{\text{SEM}}$ (n=10)	<i>Bolliger et coll 2005</i>
8	non	7	240	?	$2.84 (1.82-4.19)^*$	<i>McClellan et coll 2006</i>

Chats : nombre de chats sains utilisés dans l'étude

PS : nombre de prélèvements de sang

Durée : temps du dernier prélèvement en minutes

Modèle : modèle pharmacocinétique, 2-C : modèle bicompartimental, 1-C : modèle monocompartimental, T : modèle non compartimental, ? : non documenté

DFG : les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart-type (SD) ou \pm erreur-type de la moyenne (SEM)

* : DFG exprimé en médiane (minimum-maximum)

III.5.2. Clairance plasmatique du ^{51}Cr -EDTA

a. Propriétés du ^{51}Cr -EDTA

Le ^{51}Cr -EDTA présente les caractéristiques d'un marqueur de filtration glomérulaire. Il est filtré librement par le glomérule sans aucune sécrétion ou réabsorption par les tubules. Les voies d'élimination extra-rénales sont négligeables. Le ^{51}Cr -EDTA peut se fixer aux protéines plasmatiques, mais très faiblement. Il est métaboliquement inerte chez le patient et n'a aucun effet sur la fonction rénale. Il respecte donc les critères de Smith.

Il présente une demi-vie de 27.7 jours et se désintègre partiellement en émettant un rayonnement gamma (Vandermeulen et coll 2008).

b. Dosage du ^{51}Cr -EDTA

Les modalités sont similaires à celles du ^{99m}Tc -DTPA (confer III.5.1.b.).

c. Caractéristiques et résultats des différentes études utilisant la clairance plasmatique du ^{51}Cr -EDTA pour mesurer le débit de filtration glomérulaire chez des chats sains

Deux études ont documenté la clairance plasmatique du ^{51}Cr -EDTA chez des chats sains (Van Hoek et coll 2007, Vandermeulen et coll 2008). Le nombre d'animaux utilisé a varié de 6 à 19 chats sains. Aucune anesthésie, ni tranquillisation n'ont été utilisées dans ces études. Le ^{51}Cr -EDTA a été administré par bolus IV. Le nombre de prélèvements sanguins a été de 7 dans les deux études pour une période de prélèvement de 240 minutes. Le modèle pharmacocinétique utilisé a été le modèle bicompartimental. Les résultats de DFG sont présentés dans le tableau 8, les valeurs moyennes variant de 1.34 à 2.4 ml/min/kg. Les caractéristiques détaillées de chacune des études sont fournies en annexe 7.

L'étude de Van Hoek et coll (2007) donne des résultats de DFG relativement faibles par rapport aux valeurs de DFG obtenues généralement chez le chat. La reproductibilité des mesures de clairance du $^{51}\text{Cr-EDTA}$ est apparue insuffisante (coefficient de variation moyen de 43.7 %, 3 mesures sur 3 semaines différentes) pour détecter précocement une insuffisance rénale ou pour permettre un suivi.

Tableau 8 : Résumé des valeurs de débit de filtration glomérulaire obtenues chez le chat sain par la clairance plasmatique du $^{51}\text{Cr-EDTA}$

Chats	Anesthésie	PS	Durée	Modèle	DFG (ml/min/kg)	Référence
6	non	7	240 min	2-C	$1.34 \pm 0.59^{\text{SD}}$	<i>Van Hoek et coll 2007</i>
19	non	7	240 min	2-C	$2.4 \pm 1.3^{\text{SD}}$	<i>Vandermeulen et coll 2008</i>

Chats : nombre de chats sains utilisés dans l'étude

PS : nombre de prélèvements de sang

Durée : temps du dernier prélèvement en minutes

Modèle : modèle pharmacocinétique, 2-C : modèle bicompartimental

DFG : les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart-type (SD)

III.6. LIMITES DES METHODES DE CLAIRANCE PLASMATIQUE

Les méthodes de clairance plasmatique présentent l'avantage de s'affranchir des collectes d'urine, fastidieuses et sources d'imprécisions. De nombreux marqueurs sont utilisés pour mesurer la clairance plasmatique, mais aucun n'est considéré comme un marqueur de référence actuellement. Le calcul de la clairance plasmatique nécessite l'utilisation d'un modèle pharmacocinétique afin d'estimer l'aire sous la courbe. Le choix du modèle pharmacocinétique dépend du marqueur, du nombre de prélèvements et de la fonction rénale. Le choix de ce modèle constitue une source d'imprécision car il utilise des extrapolations plus ou moins conformes à la réalité (exemple : modèle monocompartimental sans correction). Le calcul mathématique, le choix du marqueur, le nombre des prélèvements et le moment de ces prélèvements constituent les principales difficultés posées par les mesures de clairance plasmatique. Des études supplémentaires sont nécessaires sur un nombre important de chats à fonction rénale normale ou altérée afin de déterminer la précision de ces méthodes et de tenter d'établir des méthodes de référence et des intervalles de référence.

IV. UNE METHODE ALTERNATIVE : LA SCINTIGRAPHIE RENALE

La scintigraphie rénale est utilisée couramment en médecine humaine et son usage en médecine vétérinaire se développe progressivement. Cette méthode permet, en néphrologie, d'évaluer à la fois la morphologie et la fonction des reins. L'avantage majeur de la médecine nucléaire est une évaluation rapide, non invasive, quantitative de la fonction rénale globale ou d'un seul rein (Twardock et coll 1991).

IV.1. PRINCIPE DE LA SCINTIGRAPHIE RENALE

La scintigraphie rénale consiste à injecter un produit radioactif (émission gamma) dans la circulation sanguine et à mesurer son accumulation dans les reins avec un détecteur gamma (Finco 1995b). Le pourcentage de fixation de l'isotope par le rein est mesuré et permet de calculer le DFG. La technique scintigraphique employée chez le chien et le chat est adaptée de la technique de Gates (Gates 1982), développée chez l'homme pour la détermination du DFG. Le marqueur généralement utilisé est le ^{99m}Tc -DTPA dont les propriétés ont été décrites dans la partie III.5.1 concernant la clairance plasmatique du ^{99m}Tc -DTPA.

IV.2. PROTOCOLE GENERAL DE LA SCINTIGRAPHIE RENALE

- Vérifier le pourcentage de liaison du ^{99m}Tc au DTPA (méthode par chromatographie).
- Préparer la dose d'isotope à administrer : 1-2 mCi (Uribe et coll 1992), 2.8 mCi (Hecht et coll 2008), 3-4 mCi (Kerl et Coook 2005), 4 mCi (King et coll 2006).
- Calibrer la γ -caméra sur le pic d'absorption du radio-élément (140 keV pour le ^{99m}Tc).
- Placer le chat en décubitus latéral gauche (Uribe et coll 1992) ou droit (Hecht et coll 2008) ou en décubitus dorsal (Bolliger et coll 2005).
- Positionner la γ -caméra pour obtenir une vue dorsale des reins, centrée sur la portion crâniale de l'abdomen et en contact avec la colonne vertébrale.
- Placer la seringue et l'aiguille à 26 centimètres du collimateur basse énergie de la γ -caméra puis réaliser une image statique pendant 30 secondes afin de mesurer l'activité de la seringue avant injection (comptage pré-injection).
- Démarrer l'acquisition d'image de la distribution de l'isotope simultanément avec l'injection intraveineuse de l'isotope. Les images sont enregistrées dans une matrice toutes les 6 secondes (T) pendant un intervalle variable (t) (au moins 3 minutes) ce qui constitue la période d'acquisition dynamique : T = 6 s, t = 10 min (Bolliger et coll 2005) ; T = 6 s, t = 3 min (Hecht et coll 2008) ; T = 6 s, t = 6 min (Uribe et coll 1992) ; T = 6 s, t = 5 min (King et coll 2006).
- Réaliser une image statique de 30 secondes à la fin de l'acquisition dynamique afin d'estimer la profondeur des reins : effectuer une rotation de la caméra de 90° et réaliser une prise de vue latérale de l'abdomen, sans modifier la position de l'animal (Uribe et coll 1992).
- Placer à nouveau la seringue et l'aiguille à 26 centimètres du collimateur basse énergie de la γ -caméra, puis réaliser une image statique pendant 30 secondes afin de mesurer la dose restante dans la seringue (comptage post-injection) (Uribe et coll 1992).

- Réaliser une mesure du point d'injection en centrant la γ -caméra sur le cathéter ayant servi à l'injection du traceur (Uribe et coll 1992).

IV.3. ANALYSE DES IMAGES DYNAMIQUES OBTENUES PAR SCINTIGRAPHIE RENALE

Les résultats bruts sont une série d'images montrant la captation progressive du ^{99m}Tc -DTPA par les reins (figure 17).

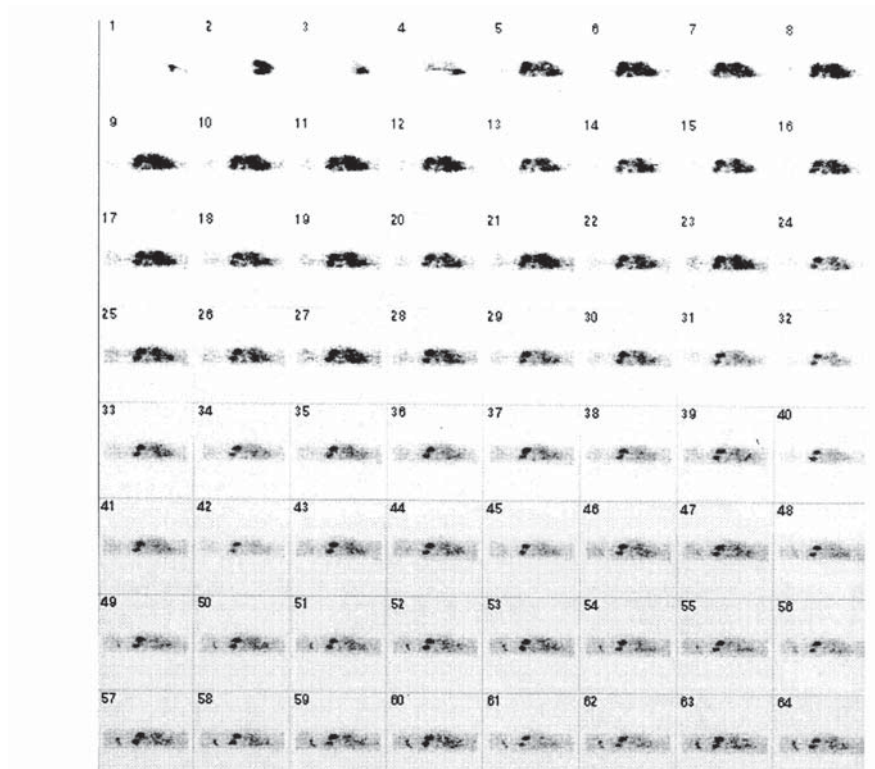


Figure 17 : Images de la capture progressive du ^{99m}Tc -DTPA par les reins après injection intraveineuse (espèce animale non précisée) (d'après Kerl et Cook 2005).

Ces données permettent, après analyse et correction, de tracer le rénogramme qui correspond aux courbes d'activité de chaque rein en fonction du temps (figure 18).

Activités des régions
d'intérêt rénales
(coups/minute)

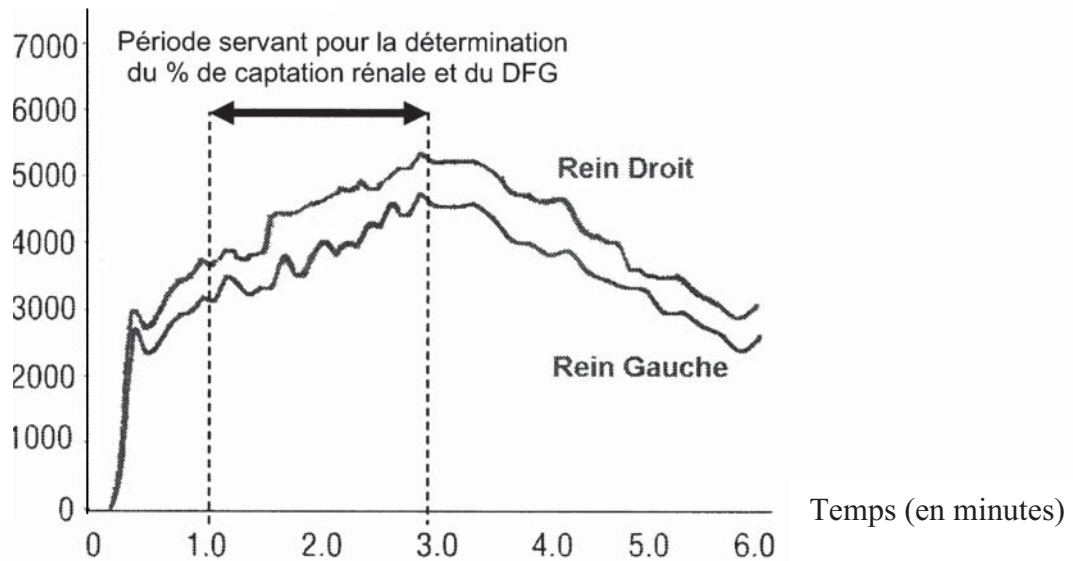


Figure 18 : Courbe représentant l'activité des régions d'intérêt rénales en fonction du temps (rénogramme) après injection intraveineuse de ^{99m}Tc -DTPA (Twardock et Bahr 2006).

La période utilisée pour la détermination du pourcentage de captation rénale et du DFG correspond à une tranche horaire de 120 secondes (2 minutes), généralement entre 60 et 180 secondes post injection du traceur radioactif. Les premières images ne sont ainsi pas utilisées car le traceur est localisé dans le cœur et les poumons et peu dans les reins. La tranche horaire de la première à la troisième minute est souvent utilisée car le traceur s'accumule dans les reins sans les quitter pendant les 3 premières minutes uniquement (cette hypothèse n'a été validée que chez l'homme).

La scintigraphie rénale dynamique étant réalisée en mode planaire, à l'activité due au traceur présent dans les néphrons, se surajoute l'activité présente dans le liquide interstitiel et circulant (« bruit de fond »). Une correction est nécessaire pour s'affranchir de cette superposition. Pour cela, le radiologiste sélectionne sur les images les régions rénales d'intérêt (ROI), puis les zones de référence péri-rénale pour quantifier le « bruit de fond » (Kerl et Cook 2005). Ces zones se situent généralement en regard du pôle caudal de chaque rein.

L'activité (A, en coups/minute) de chaque rein est calculée avec la formule suivante :

$$A_{\text{finale}} = A_{\text{des ROI}} - \frac{(A_{\text{bruit de fond}} \times \text{nb de pixels des ROI})}{\text{Nb pixels bruit de fond}}$$

La dose exacte injectée est calculée à partir de l'activité de la seringue avant injection (prédose) à laquelle est soustraite l'activité de la seringue après injection (postdose) ainsi que l'activité du point d'injection, mesurées en fin de manipulation :

$$\text{Dose injectée} = \text{Prédose} - (\text{Postdose} + A_{\text{i point d'injection}})$$

Cela permet de calculer le pourcentage de captation rénal entre 1 et 3 minutes, qui est proportionnel au DFG :

$$\% \text{ de captation rénal} = \frac{A \text{ rein droit} + A \text{ rein gauche}}{\text{Dose injectée}}$$

La variabilité de position des reins entre les individus engendre un artéfact de mesure lié à des distances inégales entre le rein et la γ -caméra. Une correction de l'atténuation du rayonnement est donc nécessaire.

La profondeur de chaque rein est déterminée sur les images latérales. Le pourcentage d'atténuation est estimé avec la formule suivante :

$$\% \text{ atténuation} = e^{-0.153 \times \text{profondeur rénale (cm)}}$$

où 0.153 correspond au coefficient d'atténuation du ^{99m}Tc dans les tissus mous (Uribe et coll 1992).

Le pourcentage de captation rénale peut alors être corrigé en tenant compte de la profondeur rénale :

$$\% \text{ de captation rénale corrigé} = \% \text{ de captation rénale} / e^{-0.153 \times \text{profondeur rénale (cm)}}$$

Le DFG (en ml/min/kg) peut être estimé à partir du pourcentage de captation corrigé en utilisant une formule établie par régression avec la clairance d'un marqueur.

Exemple (Uribe et coll 1992) :

DFG (ml/min/kg) = 0.284 (% de captation rénale corrigé) – 0.164 par régression avec la clairance urinaire de l'inuline.

DFG (ml/min/kg) = 0.174 (% de captation rénale corrigé) – 0.127 par régression avec la clairance urinaire de la créatinine.

IV.4. CARACTERISTIQUES ET RESULTATS DES DIFFERENTES ETUDES UTILISANT LA SCINTIGRAPHIE RENALE POUR MESURER LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ DES CHATS SAINS

Quatre études ont documenté la scintigraphie rénale pour mesurer le DFG chez des chats sains. Le nombre d'animaux a varié de 5 à 10 chats sains. Toutes les études, à l'exception de celle d'Uribe et coll (1992), ont eu recours à une tranquillisation ou une anesthésie durant la procédure. Les produits anesthésiques utilisés ont été la tilétamine et le zolazepam (Adams et coll 1997a), le diazepam et la kétamine (Hecht et coll 2008) ou la médétomidine (Reichle et coll 2002). Le ^{99m}Tc -DTPA a été administré en bolus IV. La période utilisée a été de 1 à 3 minutes. La correction « bruit de fond » a été utilisée mais pas la correction de profondeur. Les résultats de DFG sont présentés dans le tableau 9, les valeurs moyennes variant de 2.79 à 4.1 ml/min/kg. Dans l'étude d'Uribe et coll (1992), les auteurs n'ont pas communiqué les valeurs de DFG obtenues, mais uniquement le pourcentage de captation rénal du ^{99m}Tc -DTPA. Le détail de chaque étude est fourni en annexe 8.

L'étude d'Uribe et coll (1992) a comparé la méthode de scintigraphie rénale avec la méthode de référence : la clairance urinaire de l'inuline. Une bonne corrélation ($r = 0.81$) a été trouvée entre le pourcentage de captation rénal du ^{99m}Tc -DTPA et le DFG obtenu avec la clairance urinaire de l'inuline. Uribe et coll (1992) ont comparé les résultats en fonction des

corrections réalisées. Sans correction, le coefficient de corrélation avec la méthode de référence (clairance urinaire de l'inuline) est $r = 0.77$. La correction de « bruit de fond » améliore la corrélation avec la méthode de référence ($r = 0.81$) tandis que la correction par atténuation par la profondeur la diminue ($r = 0.72$). La meilleure corrélation est obtenue en exploitant uniquement la période entre 1 et 3 minutes avec seulement une correction de « bruit de fond » ($r = 0.81$). La corrélation diminue si on utilise des mesures trop précoces (30-60 secondes) ou trop tardives (plus de 4 minutes). Etant donné que 5 à 10 % du DTPA se lient aux protéines plasmatiques, une correction peut s'avérer nécessaire afin de ne pas sous-estimer le DFG. Cependant, l'étude d'Uribe et coll montre que cette correction n'améliore pas significativement la mesure du DFG ($r = 0.78$ avec cette correction, $r = 0.81$ sans cette correction). Reichle et coll (2002) ont obtenu un DFG moyen avec la scintigraphie rénale (^{99m}Tc -DTPA) environ deux fois plus important que celui obtenu avec la clairance plasmatique du même marqueur (4.1 ± 2.3 ml/min/kg et 2.1 ± 0.2 ml/min/kg respectivement). Cependant, cette différence n'est pas significative du fait de l'important écart-type des valeurs obtenues avec la scintigraphie.

Les principales sources de variation des valeurs obtenues avec la scintigraphie par rapport aux techniques de clairance sont de deux types. D'une part, la période d'étude est très courte (2 minutes exploitées) par rapport aux clairances qui peuvent être réalisées sur plusieurs heures. Mais surtout, une des principales difficultés est de définir une délimitation précise et reproductible des zones de référence rénales et extra rénales (Twardock et coll 1991). Cette correction de « bruit de fond » est indispensable, mais présente une grande variabilité inter-opérateur. Il est donc important que ce soit le même opérateur qui fasse les déterminations au cours de l'étude, suivant un même protocole.

Tableau 9 : Résumé des valeurs de débit de filtration glomérulaire obtenues chez le chat sain par scintigraphie rénale

Chats	Anesthésie	Profondeur corrigée	"Bruit de fond" corrigé	Durée	DFG (ml/min/kg)	Référence
10	oui	non	oui	3 min	$2.91 \pm 0.69^{\text{SD}}$	Adams et coll 1997a
5	oui	non	oui	3 min	$4.1 \pm 2.3^{\text{SD}}$	Reichle et coll 2002
10	oui	non	oui	3 min	$2.79 \pm 0.83^{\text{SD}}$	Hecht et coll 2008

Chats : nombre de chats sains utilisés dans l'étude

DFG : les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart-type (SD)

IV.5. AVANTAGES ET INCONVENIENTS DE LA SCINTIGRAPHIE RENALE

Les avantages de la scintigraphie rénale par rapport aux méthodes de clairance urinaire et plasmatique pour la mesure du DFG chez le chat sont nombreux. C'est une méthode rapide (3 minutes) et non invasive (pas de prélèvements sanguins ou urinaires) (Finco 1995b).

Elle permet d'évaluer la fonction d'un seul rein ou des deux, et donc de comparer leur fonction. Ainsi, en cas d'atteinte rénale unilatérale (trauma, urolithiase rénale avec obstruction urétérale, uretère ectopique,...), elle permet au vétérinaire de mesurer l'activité résiduelle du rein touché. Mais surtout, le vétérinaire peut déterminer avant une néphrectomie si le rein

restant assurera une fonction excrétoire suffisante à la survie de l'animal (Twardock et coll 1991). La scintigraphie rénale permet également d'obtenir des données morphologiques (taille).

Cependant, cette technique présente des inconvénients. Elle nécessite pour le personnel d'être entraîné et engendre des radiations nocives (des circuits de traitements des déchets isotopiques sont nécessaires). Ainsi des autorisations et des équipements spéciaux, non disponibles en pratique courante, sont nécessaires (uniquement dans des universités ou des grands centres de référence). De plus, cette méthode impose un isolement pendant 24 heures du patient après la procédure (nécessité d'une cage à métabolisme pour récupérer les urines) (Kerl et Cook 2005). En outre, une anesthésie est souvent nécessaire afin d'obtenir une certaine immobilité pendant l'acquisition des données.

V. AVANTAGES ET INCONVENIENTS DES PRINCIPALES METHODES DE MESURE DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ LE CHAT

Tableau 10 : Avantages et inconvénients des principales méthodes de mesure du débit de filtration glomérulaire chez le chat.

Méthode	Avantages	Inconvénients
Clairance urinaire de l'inuline	<ul style="list-style-type: none"> - Méthode de référence pour la détermination du DFG - Traitement mathématique facile des données 	<ul style="list-style-type: none"> - Inuline non disponible en pratique courante - Analyses non disponibles immédiatement - Méthode lourde (collecte de toutes les urines) et coûteuse
Clairance plasmatique de l'inuline	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de prélèvements urinaires nécessaires 	<ul style="list-style-type: none"> - Produit non disponible - Peu de laboratoires pour analyser les prélèvements - Méthode coûteuse - Prélèvements sanguins multiples
Clairance plasmatique de la ¹⁴C-inuline	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de prélèvements urinaires nécessaires 	<ul style="list-style-type: none"> - Produit peu disponible - Equipement spécialisé pour la mesure des radiopharmaceutiques - Méthode coûteuse - Isolement du chien pendant 24 heures suivant l'injection - Prélèvements sanguins multiples

Tableau 10 (suite) : Avantages et inconvénients des principales méthodes de mesure du débit de filtration glomérulaire chez le chat.

Méthode	Avantages	Inconvénients
Clairance urinaire de la créatinine endogène	<ul style="list-style-type: none"> - Pas d'injection de marqueur - Mesure disponible facilement et immédiatement - Traitement mathématique facile des données 	<ul style="list-style-type: none"> - Produit non disponible - Méthode lourde (collecte de toutes les urines) - Réfrigération de l'urine - Inconvénient de la méthode de Jaffé
Clairance urinaire de la créatinine exogène	<ul style="list-style-type: none"> - Mesure disponible immédiatement et facilement - Traitement mathématique facile des données 	<ul style="list-style-type: none"> - Produit non disponible - Méthode lourde (collecte de toutes les urines) - Réfrigération de l'urine - Inconvénient de la méthode de Jaffé
Clairance plasmatique de la créatinine exogène	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de prélèvement urinaire nécessaire - Mesure disponible immédiatement et facilement 	<ul style="list-style-type: none"> - Produit non disponible - Inconvénient de la méthode de Jaffé - Peu d'études sur la technique chez le chat - Prélèvements sanguins multiples
Clairance plasmatique de l'iohexol	<ul style="list-style-type: none"> - Produit disponible en pratique courante - Pas de prélèvements urinaires nécessaires 	<ul style="list-style-type: none"> - Existence de 2 isomères ayant une clairance différente - Dosage non disponible - Dosage coûteux - Prélèvements sanguins multiples
Clairance plasmatique du ^{99m}Tc-DTPA	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de prélèvements urinaires nécessaires - Pas de γ-caméra nécessaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Autorisations spéciales obligatoires - Isolement du chien pendant 24 heures suivant l'injection - Produit et matériel nécessaires très coûteux - Prélèvements sanguins multiples
Scintigraphie (^{99m}Tc-DTPA)	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de prélèvements urinaires ou sanguins - Détermination du DFG global ou pour chaque rein - Rapidité de la méthode (environ 3 minutes pour l'acquisition des images) 	<ul style="list-style-type: none"> - Autorisations spéciales obligatoires - Isolement du chien pendant 24 heures suivant l'injection - Produit et matériel nécessaires très coûteux - Anesthésie souvent nécessaire

VI. SYNTHÈSE DE TOUTES LES VALEURS DE DÉBIT DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE OBTENUES CHEZ LE CHAT SAIN

Tableau 11 : Synthèse de toutes les valeurs de débit de filtration glomérulaire obtenues chez le chat sain par les différentes méthodes de mesure.

Marqueur	Méthode	Chats	Anesthésie	DFG (ml/min/kg)	Référence
Inuline					
	Clu	35	oui	3.83 ± 0.83^{SD}	Osbaldeston et coll 1970
	Clu	6	non	2.64 ± 1.12^{SD}	Uribe et coll 1992
	Clu	3	oui	2.71 ± 0.12^{SEM}	Brown et coll 1996b
	Clu	7	oui	3.55 ± 0.35^{SD}	Mathur et coll 2004
	Clu	8	oui	$3.01 (1.91 - 4.67)^{\wedge}$	McClellan et coll 2006
	Clp (1-C)	6	oui	3.07 ± 0.77^{SD}	Rogers et coll 1991
	Clp (2-C)	6	oui	2.47 ± 0.71^{SD}	Rogers et coll 1991
	Clp (T)	3	oui	2.48 ± 0.14^{SEM}	Brown et coll 1996b
	Clp (T)	3	oui	2.08 ± 0.04^{SEM}	Brown et coll 1996b
	Clp (1-C)	3	oui	3.73 ± 0.23^{SEM}	Brown et coll 1996b
	Clp (2-C)	10	non	3.63 ± 0.67^{SD}	Miyamoto 1998
	Clp (?)	10	oui	3.12 ± 0.10^{SEM}	Miyamoto 2001b
	Clp (2-C)	30	non	$2.72 (2.07-3.69)^{\wedge}$	Haller et coll 2003
^{14}C -inuline					
	Clu	8	oui	3.51 ± 0.60^{SD}	Ross et Finco 1981
	Clu	2x4	oui	$2.09 \pm 0.31^{SD} (n=4)$ $2.22 \pm 0.35^{SD} (n=4)$	Adams et coll 1993
	Clp (T)	25	non	3.24 ± 0.14^{SEM}	Fettman et coll 1985
^3H -inuline					
	Clp (T)	6	non	2.49 ± 0.26^{SEM}	Miller et coll 1999
Créatinine exogène					
	Clu	11	oui	2.94 ± 0.32^{SD}	Ross et Finco 1981
	Clu	6	oui	2.56 ± 0.61^{SD}	Rogers et coll 1991
	Clu	5	oui	2.7 ± 0.28^{SEM}	Brown et coll 1996a
	Clu	3	oui	2.74 ± 0.04^{SEM}	Brown et coll 1996b
	Clu	4	oui	3.34 ± 0.13^{SEM}	Miyamoto 2001a
	Clu	10	oui	3.10 ± 0.12^{SEM}	Miyamoto 2001b
	Clp (2-C)	10	non	4.24 ± 0.67^{SD}	Miyamoto 1998
	Clp (T)	6	non	2.3 ± 0.73^{SD}	Le Garreres et coll 2007
	Clp (T)	12	non	2.3 ± 0.66^{SD}	Van Hoek et coll 2007
	Clp (T)	51	non	2.55 ± 0.64^{SD}	Heiene et coll 2009
	Clp (1-C)	51	non	3.19 ± 1.11^{SD}	Heiene et coll 2009

Tableau 11 (suite) : Synthèse de toutes les valeurs de débit de filtration glomérulaire obtenues chez le chat sain par les différentes méthodes de mesure.

Marqueur	Méthode	Chats	Anesthésie	DFG (ml/min/kg)	Références
Créatinine endogène					
	Clu	35	oui	2.70 ± 1.12^{SD}	Osbaldeston et coll 1970
	Clu	12	non	2.31 ± 0.47^{SD}	Russo et coll 1986
	Clu	6	non	1.81 ± 0.99^{SD}	Uribe et coll 1992
	Clu	6	?	2.64 ± 0.22^{SD}	Deguchi et coll 1997
Iothalamate					
	Clp (1-C)	4	?	4.1 ± 1.00^{SD}	Ohashi et coll 1996
Iohexol					
	Clp (1-C)	10	non	1.83 ± 0.56^{SD} $2.05 \pm 0.81^{SD *}$	Becker et coll 2000
	Clp (1-C)	4	oui	3.64 ± 0.13^{SEM}	Miyamoto 2001a
	Clp (1-C)	17	non	$3.68 (3.22 - 6.23)^{\wedge}$	Miyamoto 2001c
	Clp (2-C)	19	non	2.75 ± 0.74^{SD}	Goy-Thollot et coll 2006a
	Clp (1-C)	6	non	3.21 ± 0.25^{SEM}	Goodman et coll 2009
	Clp (1-C)	51	non	2.71 ± 0.97^{SD}	Heiene et coll 2009
	Clp (T)	51	non	2.26 ± 0.62^{SD}	Heiene et coll 2009
Exo-iohexol					
	Clp (T)	12	non	1.7 ± 0.29^{SD}	Van Hoek et coll 2007
	Clp (T)	6	non	1.8 ± 0.32^{SD}	Le Garreres et coll 2007
Endo-iohexol					
	Clp (T)	12	non	3.0 ± 0.64^{SD}	Van Hoek et coll 2007
$^{99m}\text{Tc-DTPA}$					
	Clp (2-C)	12	non	2.52 ± 0.58^{SD}	Russo et coll 1986
	Clp (1-C)	12	non	2.68 ± 0.68^{SD}	Russo et coll 1986
	Clp (?)	6	oui	2.60 ± 0.72^{SD}	Rogers et coll 1991
	Clp (1-C)	11	non	2.02 ± 0.27^{SD}	Graves et coll 1994
	Clp (2-C)	5	oui	2.1 ± 0.2^{SD}	Reichle et coll 2002
	Clp (1-C)	2x10	non	$3.5 \pm 0.4^{SEM} (n=10)$ $3.5 \pm 0.3^{SEM} (n=10)$	Bolliger et coll 2005
	Clp(?)	8	non	$2.84 (1.82 - 4.19)^{\wedge}$	McClellan et coll 2006
	Scintigraphie	10	oui	2.91 ± 0.69^{SD}	Adams et coll 1995
	Scintigraphie	5	oui	4.1 ± 2.3^{SD}	Reichle et coll 2002
	Scintigraphie	10	oui	2.79 ± 0.83^{SD}	Hecht et coll 2008
$^{51}\text{Cr-EDTA}$					
	Clp (2-C)	6	non	1.34 ± 0.59^{SD}	Van Hoek et coll 2007
	Clp (2-C)	19	non	2.4 ± 1.3^{SD}	Vandermeulen et coll 2008

- ? : non documenté par les auteurs
- Méthode : Clp = clairance plasmatique, Clu = clairance urinaire, 1-C = modèle monocompartimental, 2-C = modèle bicompartimental, T = modèle non compartimental (trapèze).
- Chats : nombre de chats
- DFG : les valeurs sont exprimées en moyenne \pm écart-type (SD) ou \pm erreur-type de la moyenne (SEM)
- \wedge : DFG exprimé en médiane (valeur minimale-valeur maximale), * mesure réalisée 6 semaines après la première.

Les valeurs moyennes et médianes de DFG sont réparties de la façon suivante (tableau 12) :

Tableau 12 : Répartition des résultats de débit de filtration glomérulaire publiés chez le chat sain (n = 58).

DFG (ml/min/kg)	Nombre de résultats (pourcentage)
<2.0	5/58 (8.6%)
2.0≤ - <2.5	14/58 (24.1%)
2.5≤ - <3.0	18/58 (31.0%)
3.0≤ - <3.5	9/58 (15.5%)
3.5≤ - <4.0	9/58 (15.5%)
≥4.0	3/58 (5.2%)
2.0≤ - ≤3.0	33/58 (56.9%)
3.0≤ - ≤4.0	18/58 (31.0%)
2.0≤ - ≤3.5	43/58 (74.1%)
2.0≤ - ≤4.0	50/58 (86.2%)

PARTIE IV :
INTERET CLINIQUE DE LA MESURE DU
DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

I. MESURE DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE LORS D'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

L'insuffisance rénale chronique (IRC) peut être définie comme la perte progressive et irréversible de la fonction rénale, associée à une perte progressive du nombre de néphrons fonctionnels (Brown et coll 1997).

Dans l'étude de Deguchi et Akuzawa (1997), la mesure du DFG chez 12 chats atteints d'insuffisance rénale chronique (créatininémie égale à 5.09 ± 1.82 mg/dl) a été comparée à celle de 6 chats sains (créatininémie égale à 1.01 ± 0.29 mg/dl). Le DFG chez les chats atteints était de 0.789 ± 0.407 ml/min/kg, correspondant à 30 % de la moyenne des DFG des chats sains (2.639 ± 0.217 ml/min/kg), mesurés par la clairance urinaire de la créatinine endogène.

L'étude d'Uribe et coll (1992) mesurant le DFG chez 3 chats en insuffisance rénale chronique clinique obtient des valeurs moyennes de 0.58 ± 0.32 ml/min/kg, trois fois plus faibles que celles obtenues chez 6 chats sains (1.81 ± 0.99 ml/kg/min), mesurées par la clairance urinaire de la créatinine exogène.

Un des principaux intérêts de la mesure du DFG est la détection de l'insuffisance rénale chronique à un stade précoce asymptomatique et non azotémique. L'état azotémique apparaît lorsque 75 % des néphrons sont non fonctionnels, ce qui engendre un diagnostic relativement tardif. L'urée et la créatinine sont des marqueurs indirects peu sensibles par rapport au DFG.

Peu d'auteurs ont étudié chez le chat la sensibilité des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine par rapport à la mesure directe du DFG.

Une étude a utilisé 52 chats répartis en 4 groupes qui sont les suivants (Miyamoto 2001c) :

- groupe 1 : chats présentés pour rappel de vaccination, considérés comme sains d'après l'examen clinique, les analyses biochimiques et hématologiques.
- groupe 2 : chats présentés pour anorexie et abattement, une affection rénale était suspectée par l'examen de routine.
- groupe 3 : chats référés pour confirmer une insuffisance rénale chronique.
- groupe 4 : chats présentant des signes cliniques explicites d'une insuffisance rénale chronique.

La concentration plasmatique de créatinine (Pcréat), d'urée (exprimée en Blood Urea Nitrogen (BUN) dans cette étude) et le DFG (clairance plasmatique de l'iohexol (Clp iohexol)) ont été mesurés dans ces 4 groupes de chats. Le tableau 13 résume ces mesures.

Tableau 13 : Valeurs de la concentration plasmatique de créatinine et d'urée (exprimée en BUN) et de la clairance plasmatique de l'iohexol pour les 4 groupes de chats.

	BUN (mg/dl)	Pcréat (mg/dl)	Clp iohexol (ml/min/kg)
Groupe 1 (17 chats)	15 (8-27)	1.4 (1.0-2.3)	3.68 (3.22-6.23)
Groupe 2 (5 chats)	21 (18-30)*	1.7 (1.4-2.1)*	2.39 (2.14-2.83)*
Groupe 3 (9 chats)	30 (17-46)	2.2 (2.0-2.9)*	1.35 (1.07-2.94)*
Groupe 4 (21 chats)	48 (28-243)*	3.3 (1.8-8.5)*	0.84 (0.08-1.35)*

* Différence significative avec le groupe précédent ($p < 0.05$)

Valeurs exprimées en médiane (min-max)

Valeurs de référence : BUN (7-34 mg/dl), Pcréat (0.7-2.3mg/dl)

BUN : Blood Urea Nitrogen, BUN (mg/dl) x 2.14 = Urée (mg/dL)

Les intervalles de référence pour le BUN et la concentration plasmatique de créatinine sont larges et masquent l'existence d'insuffisance rénale détectée par la clairance plasmatique de l'iohexol uniquement. Ainsi, dans cette étude, tous les chats du groupe 2 et environ 50 à 75 % des chats du groupe 3 ne peuvent être différenciés des chats sains à travers ces 2 variables uniquement. Une diminution du DFG est donc observée avant une augmentation des concentrations plasmatiques de l'urée et de la créatinine (figure 19). Cependant, le DFG est plus étroitement corrélé à la créatinine qu'il ne l'est à l'urée. Ces résultats mettent en évidence la détection possible d'individus insuffisants rénaux par la mesure du DFG avant qu'ils développent un état azotémique (c'est à dire une concentration plasmatique de créatinine et/ou d'urée anormalement élevée).

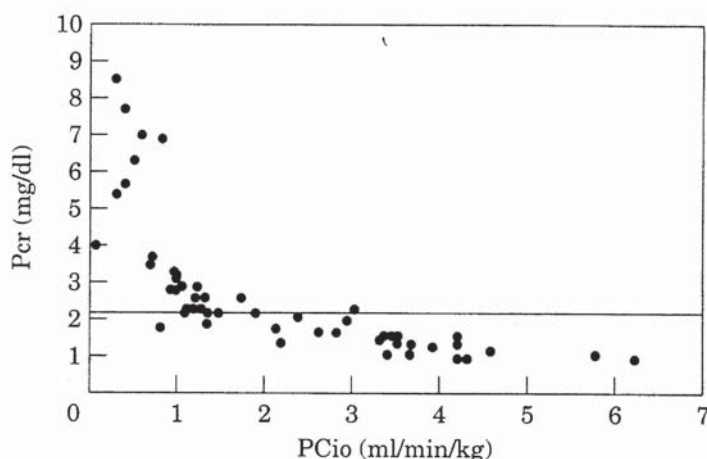


Figure 19 : Relation entre la concentration plasmatique de créatinine (Pcr) et la clairance plasmatique de l'iohexol (PCio ~DFG) chez le chat (d'après Miyamoto 2001c).

Une autre étude utilisant la clairance plasmatique de l'inuline compare les valeurs de DFG (clairance plasmatique de l'inuline), de créatininémie et d'urémie entre des chats sains (30 chats) et des chats âgés (> 10 ans) ou ayant la créatininémie autour de la valeur maximale de référence (23 chats). Parmi les 23 chats testés, 12 ont un DFG réduit par rapport à l'intervalle de référence établi chez les chats sains. Parmi ces 12 chats, 2 auraient été classés comme sains en se fondant uniquement sur la créatininémie et 6 l'auraient été en se fondant

uniquement sur l'urée. Ces résultats soulignent le manque de sensibilité de ces méthodes par rapport à la mesure du DFG (Haller et coll 2003).

De nombreuses études ont été réalisées à partir de modèles d'insuffisance rénale expérimentale et non de maladies rénales spontanées. Ainsi, dans l'étude de King et coll (2002), une insuffisance rénale a été induite chez 32 chats sains par néphrectomie partielle (11/12 de la masse rénale a été retirée). Deux à trois mois après la chirurgie, ce groupe de chat présentait un DFG de 0.57 ± 0.41 ml/min/kg (clairance urinaire de l'inuline), représentant une réduction de 78 % par rapport à la valeur de 2.54 ml/min/kg obtenue chez les chats témoins dans le même laboratoire. La concentration plasmatique en créatininémie était respectivement en pré et post néphrectomie : 1.2 ± 0.23 mg/dl puis 2.7 ± 0.96 mg/dl (King et coll 2002). Toutes ces études utilisant la néphrectomie partielle (réduction supérieure ou égale à $\frac{3}{4}$) afin d'induire une insuffisance rénale obtiennent des différences significatives de DFG par rapport aux individus sains (Miyamoto 2001a, Brown et coll 1996a, Adams et coll 1993).

La mesure du DFG chez des chats insuffisants rénaux peut nécessiter des adaptations du protocole par rapport à des animaux sains, notamment pour les temps de prélèvement et la dose de marqueur car son élimination est diminuée. Par exemple, dans une étude sur 10 chats (4 chats sains et 6 partiellement néphrectomisés), les prélèvements sanguins des chats sains sont réalisés à 120, 180 et 240 minutes après injection, tandis que pour les chats partiellement néphrectomisés, la période de prélèvement est allongée (120, 240 et 360 minutes)(Miyamoto 2001a). La dose est également à ajuster pour l'iohexol : 90 mg iode/kg pour les chats sains et 45 mg iode/kg pour les chats partiellement néphrectomisés (Miyamoto 2001a).

II. MESURE DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE LORS D'HYPERTHYROÏDIE

II.1. VALEURS DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ LE CHAT HYPERTHYROÏDIEN

Une majorité des études rapporte un DFG plus élevé chez les chats hyperthyroïdiens que chez les chats sains.

Becker et coll (2000) ont observé un DFG (clairance plasmatique de l'iohexol) significativement plus élevé chez les chats hyperthyroïdiens ($n = 12$, DFG = 3.83 ± 1.82 ml/min/kg) que chez les chats sains ($n = 10$, DFG = 1.83 ± 0.56 ml/min/kg).

L'étude de Vandermeulen et coll (2008), en utilisant la clairance plasmatique du $^{51}\text{Cr-EDTA}$, a confirmé cette différence en obtenant un DFG significativement plus élevé chez les chats hyperthyroïdiens ($n = 27$, DFG = 4.3 ± 1.9 ml/min/kg) que chez les chats sains ($n = 19$, DFG = 2.4 ± 1.3 ml/min/kg). Afin d'étudier l'effet des hormones thyroïdiennes sur la fonction rénale, Adams et coll (1997b) administrent de l'hormone thyroïdienne T4 à dose élevée chez 10 chats sains pendant 30 jours. Il en résulte une augmentation significative du DFG, mesurée par scintigraphie, de 2.91 ± 0.69 ml/min/kg à 3.44 ± 0.75 ml/min/kg, associée à une diminution significative des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine.

Cette administration exogène a donc entraîné une augmentation de la filtration glomérulaire (Adams et coll 1997b).

Inversement, Graves et coll (1994) n'ont pas observé de différence significative de DFG entre 13 chats hyperthyroïdiens (2.51 ± 0.69 ml/min/kg) et 11 chats sains (2.02 ± 0.27 ml/min/kg), mesurés par la clairance plasmatique du ^{99m}Tc -DTPA (Graves et coll 1994).

De nombreux facteurs expliqueraient l'effet de l'hyperthyroïdie sur le DFG. Les hormones thyroïdiennes ont un effet chronotrope positif (diminution du temps de conduction atrio-ventriculaire et augmentation de l'activité des récepteurs β -adrénergique), conduisant à une tachycardie. Elles ont également un effet inotrope positif par leur action sur les canaux sodiques, calciques et potassiques, ainsi que sur les isoenzymes de la myosine. La résistance vasculaire systémique est réduite chez le patient hyperthyroïdien (augmentation du nombre de capillaires dans les muscles, diminution de la contractibilité musculaire et libération de vasodilatateurs). La diminution de la résistance vasculaire systémique associée à une modification de l'activité β -adrénergique (augmentation des récepteurs β -adrénergique dans le cortex rénal) conduit à une augmentation de l'activité du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA). L'augmentation du débit cardiaque due aux effets chronotropes et inotropes positifs, à la diminution de la résistance vasculaire systémique et à l'augmentation du volume sanguin (activation du SRAA) entraîne l'augmentation du débit sanguin rénal chez les chats hyperthyroïdiens. L'hyperthyroïdisme engendre une vasodilatation des artérioles afférentes rénales, ce qui augmente la pression hydrostatique glomérulaire et par conséquent le DFG. Le déclenchement des mécanismes auto-régulateurs du rein contribue également à l'augmentation du DFG (Van Hoek et Daminet 2009).

II.2. EFFET DU TRAITEMENT DE L'HYPERTHYROÏDIE SUR LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

A la suite du traitement de l'hyperthyroïdie, le DFG diminue significativement et certains chats peuvent développer une insuffisance rénale chronique.

Dans l'étude de Graves et coll (1994), le DFG chez les chats hyperthyroïdiens a diminué de manière significative, 30 jours après thyroïdectomie bilatérale, de 2.51 ± 0.69 à 1.40 ± 0.41 ml/min/kg, soit une baisse de 44 %, avec une augmentation des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine. Une azotémie est apparue après traitement chez 2 chats sur 13 (Graves et coll 1994).

Dans une autre étude, le traitement avec du méthimazole a résulté en une diminution significative du DFG de 3.83 ± 1.82 ml/min/kg à 2.02 ± 0.81 ml/min/kg 4 à 6 semaines après, soit une baisse de 47% par rapport aux valeurs initiales, sans augmentation significative de l'urémie et de la créatininémie. Deux des chats hyperthyroïdiens parmi les 12 ont cependant développé un état azotémique marqué. Un traitement discontinu avec le méthimazole par la suite chez ces 2 chats a permis une augmentation du DFG (restant néanmoins inférieur aux valeurs initiales) et une baisse des concentrations plasmatiques de créatinine. Les modifications rénales engendrées par le traitement au méthimazole sont donc partiellement réversibles (Becker et coll 2000).

Une étude sur 27 chats hyperthyroïdiens a observé une diminution significative du DFG (clairance plasmatique de l'inuline) un mois après traitement avec de l'iode radioactif (^{131}I), de 3.79 ± 1.3 ml/min/kg à 2.41 ± 0.83 ml/min/kg, soit une baisse de 36 %. Aucune variation significative du DFG n'a été observée par la suite (entre 1 et 6 mois). Cependant, 10 chats présentèrent une azotémie à la suite du traitement (Boag et coll 2007).

Cette diminution du DFG a été également observée dans l'étude de Van Hoek et coll (2008) chez 15 chats hyperthyroïdiens après traitement par de l'iode radioactif quelque soit le marqueur utilisé pour mesurer le DFG (clairance plasmatique de la créatinine exogène, de

l'exo-iohexol ou de l'endo-iohexol). Cette baisse se stabilise 4 semaines après le traitement, aucune variation significative n'étant observée ensuite à 12 et 24 semaines après le traitement. Les auteurs conseillent donc une mesure du DFG uniquement 1 mois après le traitement afin d'estimer la baisse du DFG (Van Hoek et coll 2008). Une autre étude de ces mêmes auteurs sur 22 chats hyperthyroïdiens a mis en évidence une diminution significative du DFG 4 semaines après traitement (39 %) par de l'iode radioactif puis aucune baisse significative par la suite. Environ un chat sur 5 a développé une insuffisance rénale chronique à la suite du traitement (Van Hoek et coll 2009).

Cependant, cette diminution du DFG n'est pas significative dans l'étude d'Adams et coll (1997a). Mais dans cette étude, le DFG était mesuré uniquement 6 jours après le traitement et 9 chats sur les 21 hyperthyroïdiens étaient déjà en insuffisance rénale chronique avant le traitement. Néanmoins, 5 chats supplémentaires présentèrent une insuffisance rénale chronique 30 jours après le traitement (Adams et coll 1997a).

La stimulation de la fonction rénale des individus hyperthyroïdiens pourrait donc aider les chats ayant une fonction rénale compromise à maintenir une homéostasie rénale. A la suite de la correction de l'hyperthyroïdisme, la baisse brutale d'hormones thyroïdiennes engendrerait une certaine décompensation de l'insuffisance rénale sous-jacente. Une mesure du DFG à 1 mois pourrait donc être intéressante afin d'évaluer les effets du traitement sur la fonction rénale.

L'idéal serait donc de pouvoir identifier les chats hyperthyroïdiens ayant une insuffisance rénale sous-jacente avant d'initier le traitement. Certains auteurs ont mis en évidence l'utilité d'une mesure du DFG prétraitement.

Adams et coll (1997a) proposent une valeur de 2.25 ml/min/kg comme limite de DFG initial dans son étude (scintigraphie rénale). Aucun des chats ayant une valeur de DFG initial > 2.25 ml/kg/min n'a développé une insuffisance rénale chronique. Parmi les chats ayant un DFG initial < 2.25 ml/kg/min, 13 chats (sur 15) ont développé une insuffisance rénale chronique. Les deux chats non insuffisants rénaux à la suite du traitement présentaient des concentrations plasmatiques en hormone thyroïdienne T4 encore élevées malgré le traitement (Adams et coll 1997a).

Dans l'étude de Van Hoek et coll (2009), les 5 chats ayant développé une insuffisance rénale chronique après le traitement présentaient une valeur moyenne de DFG pré-traitement significativement inférieure aux 16 autres chats. L'utilisation du DFG pourrait donc partiellement prédire l'évolution de la fonction rénale post-traitement et d'autres facteurs pourraient être utilisés conjointement (concentration plasmatique de thyroxine T4, de créatinine, densité urinaire) (Van Hoek et coll 2009).

Le tableau 14 résume les caractéristiques des différentes études et les valeurs de DFG associées :

Tableau 14 : Résumé des valeurs de débit de filtration glomérulaire chez des chats hyperthyroïdiens dans les différents études.

Nb de chats	Méthode	DFG (ml/min/kg)	Référence
13	Clp ^{99m} Tc-DTPA	2.51 ± 0.69 ^{SD}	Graves et coll 1994
12	Clp iohexol	3.83 ± 1.82 ^{SD}	Becker et coll 2000
27	Clp inuline	3.79 ± 1.3 ^{SD}	Boag et coll 2007
27	Clp ⁵¹ Cr-EDTA	4.3 ± 1.9 ^{SD}	Vandemeulen et coll 2008
15	Clp exo-iohexol	3.1 ± 1.33 ^{SD} (min 1.3-max 5.6)	Van Hoek et coll 2008
15	Clp endo-iohexol	2.6 ± 1.20 ^{SD} (min 0.9-max 4.5)	Van Hoek et coll 2008
15	Clp créatinine	3.4 ± 1.50 ^{SD} (min 1.2-max 6.0)	Van Hoek et coll 2008
21	Clp exo-iohexol	3.3 ± 1.2 ^{SD} (min 1.3-max 5.6)	Van Hoek et coll 2009

Méthode : Clp : clairance plasmatique

DFG : les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-type (SD)

III. AUTRES UTILISATIONS DE LA MESURE DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE

III.1. ETUDE DE L'EFFET DE REGIMES ALIMENTAIRES SUR LA FONCTION RENALE DE CHATS INSUFFISANTS RENAUX

Adams et coll (1993) ont étudié les effets d'un régime réduit en protéines et en calories sur la fonction rénale de chats sains témoins (n = 8) et de chats ayant une insuffisance rénale induite chirurgicalement (n = 14). La moitié des chats de chaque groupe a été nourrie pendant un an avec un régime riche en protéines (51.7 % de protéines) et l'autre moitié a été nourrie avec un régime pauvre en protéines (27.6 % de protéines). Des mesures de DFG par clairance urinaire de la ¹⁴C-inuline ont été réalisées avant la chirurgie, juste après la chirurgie puis tous les 3 mois jusqu'à 1 an. Les chats témoins et les chats ayant une insuffisance rénale chronique induite nourris avec le régime riche en protéine présentent un DFG moyen significativement supérieur (p = 0.004) que les chats nourris avec le régime pauvre en protéine. Un régime pauvre en protéine a donc entraîné une diminution du DFG dans cette étude.

Finco et coll (1998) ont également étudié les effets des calories et des protéines sur la progression de l'IRC induite chirurgicalement. 28 chats ont été utilisés. Pour induire l'IRC, une néphrectomie unilatérale suivie d'un infarctus de 5/6 de la masse de l'autre rein a été réalisée. Les chats ont été ensuite répartis en 4 groupes suivant leur valeur de DFG moyen. Quatre régimes ont été réalisés : pauvre en protéines et en calories, pauvre en protéines et riche en calories, riche en protéines et pauvre en calories, riche en protéines et en calories. Le régime a été délivré pendant 12 mois et tous les 4 mois, des mesures de DFG utilisant la clairance urinaire de la ¹⁴C-inuline ont été réalisées.

Aucun effet de la teneur en calories et en protéines n'a été observé durant toute la période du régime.

Ross et coll (1982) ont étudié les effets d'un régime pauvre en phosphore sur la fonction rénale de 16 chats en IRC induite chirurgicalement. L'IRC a été obtenue par néphrectomie unilatérale associée à la ligature de 4 des 6 artères interlobaires sur le rein controlatéral. Une moitié du groupe a été nourrie avec un régime pauvre en phosphore (0,42 % P, masse sèche) et l'autre moitié avec un régime riche en phosphore (1,56 % P, masse sèche), durant une période entre 65 et 343 jours suivant les chats. Le DFG a été mesuré par clairance urinaire de la ^{14}C -inuline, au début puis à la fin du régime. La modification de la teneur en phosphore de l'alimentation n'a pas modifié significativement le DFG dans cette étude.

Buranakarl et coll (2004) ont étudié l'effet d'une supplémentation en chlorure de sodium (NaCl) chez des chats sains ou ayant une insuffisance rénale induite (n = 21 en tout). Sept chats servirent de témoins (groupe 1), sept chats subirent une néphrectomie unilatérale précédée d'un infarctus de 5/6 du rein controlatéral (groupe 2), les sept derniers chats subirent des ablations partielles des pôles crâniens et caudaux du rein droit (groupe 3). Chaque chat fut ensuite nourri par 3 régimes successifs contenant différentes teneurs en NaCl, chaque période durant 7 jours. Les 3 régimes contenaient respectivement 50, 100 et 200 mg de NaCl par kg. Le DFG a été déterminé le sixième jour de chaque période. Après les interventions chirurgicales, le DFG a été réduit en moyenne de 25.8 % dans le groupe 2 et de 47.2 % dans le groupe 3. Le DFG a augmenté significativement pour le groupe témoin lors du régime à teneur modérée puis riche en NaCl. Une augmentation significative du DFG a été observée également pour le groupe 3 lors du régime à teneur modérée en NaCl. Cependant, aucun effet de la supplémentation en NaCl n'a affecté le DFG chez les chats du groupe 2. La supplémentation en NaCl n'a eu aucun effet sur la pression artérielle.

III.2. INTERET DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE DANS L'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE

Chez des chats atteints de tumeur, une dose de carboplatine ajustée en fonction du DFG ($\text{Dose} = \text{ASC}_{\text{carbo}} \times 2.60(\text{DFG}) \times \text{Poids}$) permet une meilleure prédiction de la myélosuppression engendrée par rapport à la dose conventionnelle utilisant la surface corporelle. La dose conventionnelle dans cette étude était de 200 mg/m^2 avec une surface corporelle calculée avec la formule : $\text{BSA} = (\text{poids})^{2/3}/100$. Le DFG a été calculé en utilisant la clairance plasmatique du $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA. $\text{ASC}_{\text{carbo}}$ représente l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en carboplatine en fonction du temps après injection IV. La clairance plasmatique du carboplatine est déterminée par l'équation : $\text{Cl} = 2.60 \times \text{DFG}$. La myélosuppression, estimée par le nombre de neutrophiles plasmatique au nadir, était inversement corrélé à l'aire sous la courbe (ASC) (Bailey et coll 2004).

III.3. ETUDE DE L'EFFET DE MEDICAMENTS SUR LA FONCTION RENALE

Brown et coll (2001) ont étudié les effets du bédazépril sur la fonction rénale de chats ayant une IRC induite chirurgicalement. Trente deux chats ont été utilisés, l'insuffisance rénale chronique a été induite par une néphrectomie partielle (11/12 de la masse rénale a été retirée). Deux-trois semaines après la chirurgie, les chats ont été traités avec du bédazépril ou un placebo, une fois par jour, pour une période approximative de 6.5 mois. Ces chats ont reçu le placebo, du bédazépril à 0.25-0.5 mg/kg, du bédazépril à 0.5-1 mg/kg ou du bédazépril à 1-2

mg/kg. Le DFG a été mesuré avant le traitement puis à 3 et 6 mois, par clairance rénale de l'inuline. Dans cette étude, l'administration de bédazépril chez des chats ayant une insuffisance rénale chronique induite a permis un maintien du débit néphronique des néphrons restants ainsi qu'une augmentation du DFG total par rapport aux chats sous placebo.

III.4. ETUDE DE L'IMPACT DE LA NEPHROTOMIE SUR LA FONCTION RENALE

Dans une étude sur 20 chats, 10 chats subissent une néphrotomie unilatérale et les 10 autres uniquement la voie d'abord chirurgicale. Un suivi avec, entre autres, une mesure du DFG a été réalisé sur 72 semaines. La néphrotomie unilatérale a induit une diminution de 10 à 20 % du DFG du rein opéré (mesuré par scintigraphie rénale). Cependant, le DFG total n'a pas varié significativement entre les individus opérés et les individus témoins (Bolliger et coll 2005).

Une étude similaire a été réalisée sur 10 chats sur une période de 12 semaines. La néphrotomie unilatérale ne modifia ni le DFG individuel de chaque rein, ni le DFG global, sur une période de 12 semaines (mesure du DFG par scintigraphie rénale) (King et coll 2006).

CONCLUSION

Actuellement, de nombreuses méthodes de mesures du DFG chez le chat existent. Leur champ d'application est large. Certaines, de réalisation simple (clairance plasmatique), peuvent s'effectuer autant en pratique courante que dans le domaine de la recherche. D'autres, plus complexes à mettre en œuvre, s'adressent, actuellement, uniquement aux activités de recherche (clairance urinaire, scintigraphie). Cependant, peu d'études ont étudié des facteurs de variation du DFG par la recherche de population d'intérêt : âge, races, maladies concomitantes,... Une autre limite de la mesure du DFG se situe dans le fait que les intervalles de référence pour les chats sains ne sont pas bien définis car la plupart des études utilisent un nombre restreint de chats. Il est donc nécessaire de prévoir des études sur un nombre conséquent de chats sains afin d'établir des intervalles de référence qui pourront ensuite être exploités dans la pratique vétérinaire courante lors de la mesure d'un DFG.

BIBLIOGRAPHIE

Adams LG, Polzin DJ, Osborne CA, O'Brien TD.

Effects of dietary protein and calorie restriction in clinically normal cats and in cats with surgically induced chronic renal failure.

Am J Vet Res. 1993, 54, 1653-1662.

Adams WH, Daniel GB, Legendre AM, Gompf RE, Grove CA.

Changes in renal function in cats following treatment of hyperthyroidism using ¹³¹I.

Vet Radiol Ultrasound. 1997a, 38, 231-238.

Adams WH, Daniel GB, Legendre AM.

Investigation of the effects of hyperthyroidism on renal function in the cat.

Can J Vet Res. 1997b, 61, 53-56.

Bailey DB, Rassnick KM, Erb HN, Dykes NL, Hoopes PJ, Page RL.

Effect of glomerular filtration rate on clearance and myelotoxicity of carboplatin in cats with tumors.

Am J Vet Res. 2004, 65, 1502-1507.

Barrows ST.

Balancing Fluids

In : **Schilling Mc Cann JA.**

Fluids and electrolytes made incredibly easy.

Springhouse corporation, 1997, 3-20.

Barsanti JA, Blue J, Edmunds J.

Urinary tract infection due to indwelling bladder catheters in dogs and cats.

J Am Vet Med Assoc. 1985, 187, 384-388.

Barthez PY, Chew DJ, DiBartola SP.

Effect of sample number and time on determination of plasma clearance of technetium Tc 99m pentetate and orthoiodohippurate sodium I 131 in dogs and cats.

Am J Vet Res. 2000, 61, 280-285.

Barthez PY, Chew DJ, DiBartola SP.

Simplified methods for estimation of ^{99m}Tc-pentetate and ¹³¹I-orthoiodohippurate plasma clearance in dogs and cats.

J Vet Intern Med. 2001, 15, 200-208.

Beaumont A, Cassier P.

Appareil uro-génital.

In : **Beaumont A, Cassier P.**

Les cordés : anatomie comparée des vertébrés.

Dunod Paris, 2000, 561-584.

Becker TJ, Graves TK, Kruger JM, Braselton WE, Nachreiner RF.

Effects of methimazole on renal function in cats with hyperthyroidism.

J Am Anim Hosp Assoc. 2000, 36, 215-223.

Boag AK, Neiger R, Slater L, Stevens KB, Haller M, Church DB.

Changes in the glomerular filtration rate of 27 cats with hyperthyroidism after treatment with radioactive iodine.

Vet Rec. 2007, 161, 711-715.

Bolliger C, Walshaw R, Kruger JM, Rosenstein DS, Richter MA, Hauptman JG, Mauer WA.

Evaluation of the effects of nephrotomy on renal function in clinically normal cats.

Am J Vet Res. 2005, 66, 1400-1407.

Bourin M, Jolliet P, Ballereau F.

An overview of the clinical pharmacokinetics of X-Ray contrast media.

Clin Pharmacokinet 1997, 32, 180-193.

Braselton WE, Stuart KJ, Kruger JM.

Measurement of serum iohexol by determination of iodine with inductively coupled plasma-atomic emission spectroscopy.

Clin Chem. 1997, 43, 1429-1435.

Brenner BM, Troy JL, Daugharty TM, Deen WM, Robertson CR.

Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. Plasma-flow dependence of GFR.

Am J Physiol. 1972, 223, 1184-1190.

Bröchner-Mortensen J.

A simple method for the determination of glomerular filtration rate.

Scand J Clin Lab Invest. 1972, 30, 271-274

Brown SA.

Determinants of glomerular ultrafiltration in cats.

Am J Vet Res. 1993, 54, 970-975.

Brown SA, Finco DR, Boudinot FD, Wright J, Taver SL, Cooper T.

Evaluation of a single injection method, using iohexol, for estimating glomerular filtration rate in cats and dogs.

Am J Vet Res. 1996a, 57, 105-110.

Brown SA, Haberman C, Finco DR.

Use of plasma clearance of inulin for estimating glomerular filtration rate in cats.

Am J Vet Res. 1996b, 57, 1702-1705.

Brown SA, Crowell WA, Brown CA, Barsanti JA, Finco DR.

Pathophysiology and management of progressive renal disease.

Vet J. 1997, 154, 93-109.

Brown SA, Brown CA, Jacobs G, Stiles J, Hendi RS, Wilson S.

Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor benazepril in cats with induced renal insufficiency.

Am J Vet Res. 2001, 62, 375-383.

Buranakarl C, Mathur S, Brown SA.

Effects of dietary sodium chloride intake on renal function and blood pressure in cats with normal and reduced renal function.

Am J Vet Res. 2004, 65, 620-627.

Choyke PL, Austin HA, Frank JA, Girton ME, Diggs RL, Dwyer AJ, Miller L, Nussenblatt R, McFarland H, Simon T.

Hydrated clearance of gadolinium-DTPA as a measurement of glomerular filtration rate.

Kidney Int. 1992, 41, 1595-1598.

Creton A.

Mesure du débit de filtration glomérulaire chez le chien sain de race teckel par la clairance plasmatique de la créatinine exogène.

Thèse de médecine vétérinaire, Toulouse, 2008, 128 p.

Deguchi E, Akuzawa M.

Renal clearance of endogenous creatinine, urea, sodium, and potassium in normal cats and cats with chronic renal failure.

J Vet Med Sci. 1997, 59, 509-512.

Effersøe H, Rosenkilde P, Groth S, Jensen LI, Golman K.

Measurement of renal function with iohexol. A comparison of iohexol, ^{99m}Tc-DTPA, and ⁵¹Cr-EDTA clearance.

Invest Radiol. 1990, 25, 778-782.

Fettman MJ, Allen TA, Wilke WL, Radin MJ, Eubank MC.

Single-injection method for evaluation of renal function with ¹⁴C-inulin and ³H-tetraethylammonium bromide in dogs and cats.

Am J Vet Res. 1985, 46, 482-485.

Finco DR

Applied physiology of the kidney.

In : **Osborne CA, Finco DR**

Canine and Feline Nephrology and Urology.

Williams & Wilkins, 1995a, 29-46.

Finco DR

Evaluation of renal functions.

In : **Osborne CA, Finco DR**

Canine and Feline Nephrology and Urology.

Williams & Wilkins, 1995b, 216-229

Finco DR, Barsanti JA.

Mechanism of urinary excretion of creatinine by the cat.

Am J Vet Res. 1982, 43, 2207-2209.

Finco DR, Brown SA, Brown CA, Crowell WA, Sunvold G, Cooper TL.
Protein and calorie effects on progression of induced chronic renal failure in cats.
Am J Vet Res. 1998, 59, 575-582.

Gates GF.
Glomerular filtration rate: estimation from fractional renal accumulation of ^{99m}Tc -DTPA.
Am J Roentgenol. 1982, 138, 565-570.

Goodman LA, Brown SA, Torres BT, Reynolds LR, Budsberg SC.
Effects of meloxicam on plasma iohexol clearance as a marker of glomerular filtration rate in conscious healthy cats.
Am J Vet Res. 2009, 70, 826-830.

Goy-Thollot I, Chafotte C, Besse S, Garnier F, Barthez PY.
Iohexol plasma clearance in healthy dogs and cats.
Vet Radiol Ultrasound. 2006a, 47, 168-173.

Goy-Thollot I, Besse S, Garnier F, Marignan M, Barthez PY.
Simplified methods for estimation of plasma clearance of iohexol in dogs and cats.
J Vet Intern Med. 2006b, 20, 52-56.

Graves TK, Olivier NB, Nachreiner RF, Kruger JM, Walshaw R, Stickle RL.
Changes in renal function associated with treatment of hyperthyroidism in cats.
Am J Vet Res. 1994, 55, 1745-1749.

Hall JE, Guyton AC, Farr BM
A single-injection method for measuring glomerular filtration rate.
Am J Physio. 1977, 232, 72-76.

Haller M, Rohner K, Müller W, Reutter F, Binder H, Estelberger W, Arnold P.
Single-injection inulin clearance for routine measurement of glomerular filtration rate in cats.
J Feline Med Surg. 2003, 5, 175-181.

Hecht S, Lane IF, Daniel GB, Morandi F, Sharp DE.
Diuretic renal scintigraphy in normal cats.
Vet Radiol Ultrasound. 2008, 49, 589-594.

Heiene R, Moe L.
Pharmacokinetic aspects of measurement of glomerular filtration rate in the dog: a review.
J Vet Intern Med. 1998, 12, 401-414.

Heiene R, Reynolds BS, Bexfield NH, Larsen S, Gerritsen RJ.
Estimation of glomerular filtration rate via 2- and 4-sample plasma clearance of iohexol and creatinine in clinically normal cats.
Am J Vet Res. 2009, 70, 176-185.

Kerl ME, Cook CR.
Glomerular filtration rate and renal scintigraphy.
Clin Tech Small Anim Pract. 2005, 20, 31-38.

King JN, Strehlau G, Wernsing J, Brown SA.

Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of benazepril in cats.

J Vet Pharmacol Ther. 2002, 25, 371-378.

King MD, Waldron DR, Barber DL, Larson MM, Saunders GK, Troy GC, Zimmerman-Pope N, Ward DL.

Effect of nephrotomy on renal function and morphology in normal cats.

Vet Surg. 2006, 35, 749-758.

Koeppen BM, Stanton BA.

Structure and function of the kidneys and lower urinary tract. Glomerular filtration and renal blood flow.

In : **Koeppen BM, Stanton BA.**

Renal physiology 3rd edition

Mosby, 2001, 17-48.

Krawiec D, Gelberg H.

Chronic renal disease in cats.

In : **Kirk RW.**

Current Veterinary Therapy X

WB Saunders, Philadelphia, 1989, 1170-1173.

Kriz W, Kaissling B.

Structural organization of the mammalian kidney.

In : **Seldin DW, Giebish G.**

The kidney : physiology and pathophysiology, 2nd edition,

Raven press, 1992, 707-778.

Le Garreres A, Laroute V, De La Farge F, Boudet KG, Lefebvre HP.

Disposition of plasma creatinine in non-azotaemic and moderately azotaemic cats.

J Feline Med Surg. 2007, 9, 89-96.

Magnotti RA, Connell JL, Marietta PM.

Automated colorimetric gadolinium assay for verification of clearance and estimation of glomerular filtration rate.

Clin Chim Acta. 2009, 399, 59-63.

Mathur S, Brown CA, Dietrich UM, Munday JS, Newell MA, Sheldon SE, Cartier LM, Brown SA.

Evaluation of a technique of inducing hypertensive renal insufficiency in cats.

Am J Vet Res. 2004, 65, 1006-1013.

McClellan JM, Goldstein RE, Erb HN, Dykes NL, Cowgill LD.

Effects of administration of fluids and diuretics on glomerular filtration rate, renal blood flow, and urine output in healthy awake cats.

Am J Vet Res. 2006, 67, 715-722.

Miller RH, Lehmkuhl LB, Smeak DD, DiBartola SP, Radin J.

Effect of enalapril on blood pressure, renal function, and the renin-angiotensin-aldosterone system in cats with autosomal dominant polycystic kidney disease.

Am J Vet Res. 1999, 60, 1516-1525.

Miyamoto K.

Evaluation of single-injection method of inulin and creatinine as a renal function test in normal cats.

J Vet Med Sci. 1998, 60, 327-332.

Miyamoto K.

Use of plasma clearance of iohexol for estimating glomerular filtration rate in cats.

Am J Vet Res. 2001a, 62, 572-575.

Miyamoto K.

Evaluation of plasma clearance of inulin in clinically normal and partially nephrectomized cats.

Am J Vet Res. 2001b, 62, 1332-1335.

Miyamoto K.

Clinical application of plasma clearance of iohexol on feline patients.

J Feline Med Surg. 2001c, 3, 143-147.

Newell SM, Ko JC, Ginn PE, Heaton-Jones TG, Hyatt DA, Cardwell AL, Mauragis DF, Harrison JM.

Effects of three sedative protocols on glomerular filtration rate in clinically normal dogs.

Am J Vet Res. 1997, 58, 446-450.

Ohashi F, Kuroda K, Shimada T, Shimada Y, Ota M.

The iothalamate clearance in cats with experimentally induced renal failure.

J Vet Med Sci. 1996, 58, 803-804.

Osbaldiston GW, Fuhrman W.

The clearance of creatinine, inulin, para-aminohippurate and phenosulphothalein in the cat.

Can J Comp Med. 1970, 34, 138-141.

Osborne CA, Fletcher TF.

Applied anatomy of the urinary system with clinicopathologic correlation.

In : **Osborne CA, Finco DR.**

Canine and Feline Nephrology and Urology

Williams & Wilkins, 1995, 3-28.

Price GS, Frazier DL.

Use of body surface area (BSA)-based dosages to calculate chemotherapeutic drug dose in dogs: I. Potential problems with current BSA formulae.

J Vet Intern Med. 1998, 12, 267-271.

Reichle JK, DiBartola SP, Léveillé R.

Renal ultrasonographic and computed tomographic appearance, volume, and function of cats with autosomal dominant polycystic kidney disease.

Vet Radiol Ultrasound. 2002, 43, 368-373.

Ritschel WA.

Compartment Models.

In **Ritschel WA.**

Handbook of Basic Pharmacokinetics, 3rd edition,

Drug intelligence publications, 1986, 168-175.

Rogers KS, Komkov A, Brown SA, Lees GE, Hightower D, Russo EA.

Comparison of four methods of estimating glomerular filtration rate in cats.

Am J Vet Res. 1991, 52, 961-964.

Ross LA, Finco DR.

Relationship of selected clinical renal function tests to glomerular filtration rate and renal blood flow in cats.

Am J Vet Res. 1981, 42, 1704-1710.

Ross LA, Finco DR, Crowell WA.

Effect of dietary phosphorus restriction on the kidneys of cats with reduced renal mass.

Am J Vet Res. 1982, 43, 1023-1026.

Russo EA, Lees GE, Hightower D.

Evaluation of renal function in cats, using quantitative urinalysis.

Am J Vet Res. 1986, 47, 1308-1312.

Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW, Djamali A.

Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation.

Radiology. 2007, 243, 148-157.

Smith HW.

Measurement of the filtration rate.

In : **Smith HW.**

The kidney. Structure and Function in Health and Disease.

Oxford University Press, 1951, 39-62.

Summerfield AL, Hortin GL, Smith CH, Wilhite TR, Landt M.

Automated enzymatic analysis of inulin.

Clin Chem. 1993, 39, 2333-2337.

Tabaru H, Finco DR, Brown SA, Cooper T.

Influence of hydration state on renal functions of dogs.

Am J Vet Res. 1993, 54, 1758-1764.

Twardock AR, Bahr A.

Renal scintigraphy,

In : **Daniel GB, Clifford RB.**

Textbook of Veterinary Nuclear Medicine, 2nd edition
ACVR, 2006, 329-351.

Twardock AR, Krawiec DR, Lamb CR.

Kidney scintigraphy.

Semin Vet Med Surg (Small Anim). 1991, 6, 164-169.

Uribe D, Krawiec DR, Twardock AR, Gelberg HB.

Quantitative renal scintigraphic determination of the glomerular filtration rate in cats with normal and abnormal kidney function, using ^{99m}Tc-diethylenetriaminepentaacetic acid.

Am J Vet Res. 1992, 53, 1101-1107.

Vandermeulen E, van Hoek I, De Sadeleer C, Piepsz A, Ham HR, Bosmans T, Dobbeleir A, Daminet S, Peremans K.

A single sample method for evaluating ⁵¹chromium-ethylene diaminic tetraacetic acid clearance in normal and hyperthyroid cats.

J Vet Intern Med. 2008, 22, 266-272.

Van Hoek I, Vandermeulen E, Duchateau L, Lefebvre HP, Croubels S, Peremans K, Polis I, Daminet S.

Comparison and reproducibility of plasma clearance of exogenous creatinine, exo-iohexol, endo-iohexol, and ⁵¹Cr-EDTA in young adult and aged healthy cats.

J Vet Intern Med. 2007, 21, 950-958.

Van Hoek I, Lefebvre HP, Kooistra HS, Croubels S, Binst D, Peremans K, Daminet S. b

Plasma clearance of exogenous creatinine, exo-iohexol, and endo-iohexol in hyperthyroid cats before and after treatment with radioiodine.

J Vet Intern Med. 2008, 22, 879-885.

Van Hoek I, Lefebvre HP, Peremans K, Meyer E, Croubels S, Vandermeulen E, Kooistra H, Saunders JH, Binst D, Daminet S.

Short- and long-term follow-up of glomerular and tubular renal markers of kidney function in hyperthyroid cats after treatment with radioiodine.

Domest Anim Endocrinol. 2009, 36, 45-56.

Van Hoek I, Daminet S.

Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems : a review.

Gen Comp Endocrinol, 2009, 160, 205-215.

Vaughan JA, Adams T

Surface area of the cat.

J Appl Physiol. 1967, 22, 956-958.

Verlander JW.

Renal physiology, glomerular filtration.

In: **Cunningham JG.**

Textbook of veterinary physiology, 2nd edition,
WB Saunders Co, 1997, 511-521.

Watson AD, Lefebvre HP, Concordet D, Laroute V, Ferré JP, Braun JP, Conchou F, Toutain PL.

Plasma exogenous creatinine clearance test in dogs: comparison with other methods and proposed limited sampling strategy.

J Vet Intern Med. 2002, 16, 22-33.

Winter MD, Miles KG, Riedesel D

Effect of sedation protocol on glomerular filtration rate in cats as determined by quantitative renal scintigraphy.

Annual Meeting of the American College of Veterinary Radiology, Chicago, IL 2007.

ANNEXES

ANNEXE 1

CLAIRANCE URINAIRE DE L'INULINE

Caractéristiques et résultats des différentes études utilisant la clairance urinaire de l'inuline pour mesurer le débit de filtration glomérulaire chez des chats sains

Pour chaque étude chez le chat sain, sont précisés le nombre d'animaux, les modalités d'anesthésie et d'administration du marqueur, la ou les périodes de collecte d'urine ainsi que les prélèvements sanguins, puis la méthode de dosage employée, et enfin la valeur du DFG.

Osbaldiston et coll 1970 :

- Animaux : 35 chats sains
- Sédation / anesthésie : oui, propiomazine 0.3 mg IV
- Administration : bolus IV d'inuline 30 mg/kg puis perfusion à 0.2 ml/min d'une solution d'inuline (concentration non communiquée par les auteurs) pour obtenir une concentration plasmatique de 200 mg/L.
- Collectes : périodes de collecte d'urine 20 minutes (répétition variable suivant les chats)
- Prélèvement : un prélèvement de sang au milieu de la période
- Dosage : méthode anthrone
- Résultat : **3.83 ± 0.83 ml/min/kg** (moy ± SD)

Ross et Finco 1981 :

- Animaux : 8 chats sains,
- Sédation / anesthésie : oui, pentobarbital (dose non communiquée par les auteurs)
- Administration : bolus IV de ^{14}C -inuline (dose du bolus non communiquée par les auteurs) puis perfusion (5.0×10^5 dpm/kg/min)
- Collectes : 3 périodes de collecte d'urine de 20 minutes (20-40, 40-60 et 60-80 minutes)
- Prélèvements : prélèvements de sang à 20, 40, 60 et 80 minutes
- Dosage : compteur à scintillation
- Résultat : **3.51 ± 0.60 ml/min/kg** (moy ± SD) (min 2.49 – max 4.54)

Uribe et coll 1992 :

- Animaux : 6 chats sains
- Sédation / anesthésie : non
- Administration : perfusion d'inuline IV (dose non communiquée par les auteurs)
- Collectes : 3 périodes consécutives de 20 minutes de collecte d'urine
- Prélèvement : non communiqué par les auteurs
- Dosage : méthode anthrone modifiée
- Résultat : **2.64 ± 1.12 ml/min/kg** (moy ± SD)

Adams et coll 1993 :

- Animaux : 2 groupes de 4 chats sains
- Sédation / anesthésie : oui, produit et dose non communiqués par les auteurs
- Administration : bolus IV de ^{14}C -inuline (4.5×10^{-1} µCi/kg) puis perfusion (dose non communiquée par les auteurs)
- Collecte : 1 période de collecte d'urine de 24 heures

- Prélèvement : un prélèvement de sang au milieu de la période
- Dosage : compteur à scintillation
- Résultats : **2.09 ± 0.31 ml/min/kg** (moy ± SD) et **2.22 ± 0.35 ml/min/kg** (moy ± SD)

Brown et coll 1996b :

- Animaux : 3 chats sains
- Sédation / anesthésie : oui, pentobarbital 30 mg/kg IV
- Administration : bolus de 150 mg d'inuline IV puis perfusion (dose non communiquée par les auteurs)
- Collectes : 4 périodes de collecte d'urine de 20 minutes (15-35, 35-55, 55-75, 75-95 minutes)
- Prélèvements : prélèvements de sang à 15, 35, 55, 75 et 95 minutes
- Dosage : méthode anthrone
- Résultat : **2.71 ± 0.12 ml/min/kg** (moy ± SEM)

Mathur et coll 2004 :

- Animaux : 7 chats sains
- Sédation / anesthésie : oui, pentobarbital 30 mg/kg IV
- Administration : injection sous-cutanée d'une solution à 7.5 % d'inuline (dose non communiquée par les auteurs)
- Collectes : 2 périodes de collecte d'urine de 30 minutes (50-80 et 80-110 minutes)
- Prélèvements : prélèvements de sang à 50, 80 et 110 minutes
- Dosage : non mentionné par les auteurs
- Résultat : **3.55 ± 0.35 ml/min/kg** (moy ± SD)

Mc Clellan et coll 2006 :

- Animaux : 8 chats sains
- Sédation / anesthésie : oui, isoflurane
- Administration : injection sous-cutanée d'une solution à 7.5 % d'inuline : 40 ml pour les chats pesant moins de 5 kg et 45 ml pour les chats pesant plus de 5 kg
- Collectes : 2 périodes de collecte d'urine : 60-90 minutes et 120-150 minutes
- Prélèvements : prélèvements de sang à 60, 90, 120 et 150 minutes
- Dosage : méthode enzymatique
- Résultat : **3.01 (1.91-4.67) ml/min/kg** (médiane, min-max)

ANNEXE 2

CLAIRANCE URINAIRE DE LA CREATININE

Caractéristiques et résultats des différentes études utilisant la clairance urinaire de la créatinine pour mesurer le débit de filtration glomérulaire chez des chats sains

Pour chaque étude chez le chat sain, sont précisés le nombre d'animaux, les modalités d'anesthésie et d'administration du marqueur, la ou les périodes de collecte d'urine ainsi que les prélèvements sanguins, puis la méthode de dosage employée, et enfin la valeur du DFG.

Clairance urinaire de la créatinine exogène :

Ross et Finco 1981 :

- Animaux : 11 chats sains
- Sédation / anesthésie : oui, pentobarbital (dose non communiquée par les auteurs)
- Administration : injection d'un bolus IV puis perfusion pour obtenir une concentration plasmatique comprise entre 7 et 14 mg/dl (dose injectée non communiquée par les auteurs)
- Collectes : 3 périodes consécutives de collecte d'urine de 20 minutes (20-40, 40-60, 60-80 minutes)
- Prélèvements : prélèvements de sang au début et à la fin de chaque période
- Dosage : méthode de Jaffé
- Résultat : **2.94 ± 0.32 ml/min/kg** (moy ± SD) (min 2.38 – max 3.26)

Dans cette étude, les valeurs de clairance urinaire de la créatinine exogène sont en moyenne inférieures de 14 % aux valeurs de clairance urinaire de la ¹⁴C-inuline (2.94 ± 0.32 ml/min/kg et 3.51 ± 0.60 ml/min/kg respectivement). Cependant, ces 2 méthodes présentent une corrélation très forte (r = 0.9870).

Rogers et coll 1991 :

- Animaux : 6 chats sains
- Sédation / anesthésie : oui, halothane
- Administration : injection IV d'un bolus de 40 mg/kg puis perfusion à 0.5 mg/kg/min
- Collectes : 3 périodes de collecte d'urine d'une heure (30-90, 90-150, 150-210 minutes)
- Prélèvements : prélèvements de sang au milieu de chaque période de collecte d'urine
- Dosage : non mentionné par les auteurs
- Résultat : **2.56 ± 0.61 ml/min/kg** (moy ± SD) (min 1.83- max 3.26)

Brown et coll 1996a :

- Animaux : 5 chats sains
- Sédation / anesthésie : oui, thiamylal sodium 5 mg/kg IV puis halothane
- Administration : injection sous-cutanée de 50 mg/kg initialement puis 2 injections de 25 mg/kg à 15 et 30 minutes après la première injection
- Collectes : 5 périodes consécutives de collecte d'urine de 30 minutes
- Prélèvements : prélèvements de sang au début et à la fin de chaque période de collecte d'urine
- Dosage : méthode enzymatique

- Résultat : **2.7 ± 0.28 ml/min/kg** (moy \pm SEM)

Brown et coll 1996b :

- Animaux : 3 chats sains
- Sédation / anesthésie : oui, pentobarbital 30 mg/kg IV
- Administration : injection sous-cutanée de 50 mg/kg initialement puis 2 injections de 25 mg/kg à 15 et 30 minutes après la première injection
- Collectes : 4 périodes consécutives de collecte d'urine de 20 minutes (15-35, 35-55, 55-75, 75-95 minutes)
- Prélèvements : prélèvements de sang au début et à la fin de chaque période de collecte d'urine
- Dosage : méthode enzymatique
- Résultat : **2.74 ± 0.04 ml/min/kg** (moy \pm SEM)

Cette étude a obtenu des valeurs moyennes très proches et fortement corrélées entre la clairance urinaire de la créatinine exogène et celle de l'inuline (1.70 ± 0.29 ml/min/kg et 1.77 ± 0.27 ml/min/kg, avec un coefficient de corrélation $r^2 = 0.979$, $p < 0.0001$). La différence moyenne entre les deux méthodes a été : 0.07 ± 0.04 ml/min/kg.

Miyamoto 2001a :

- Animaux : 4 chats sains
- Sédation / anesthésie : oui, kétamine 5 mg/kg IV
- Administration : injection IV d'un bolus de 60 mg/kg puis perfusion à 16 mg/kg/h
- Collectes : 3 périodes de collecte d'urine de 30 minutes (60-90, 90-120, 120-150 minutes), répétées 15 fois
- Prélèvements : prélèvements de sang au début et à la fin de chaque période de collecte d'urine
- Dosage : méthode de Jaffé
- Résultat : **3.34 ± 0.13 ml/min/kg** (moy \pm SEM)

Miyamoto 2001b :

- Animaux : 10 chats sains,
- Sédation / anesthésie : oui, kétamine 5mg/kg IV
- Administration : injection IV d'un bolus de 60 mg/kg puis perfusion à 16 mg/kg/h
- Collectes : 3 périodes de collecte d'urine de 30 minutes (60-90, 90-120, 120-150 minutes), répétées 2 fois
- Prélèvements : prélèvements de sang au début et à la fin de chaque période de collecte d'urine
- Dosage : méthode de Jaffé
- Résultat : **3.10 ± 0.12 ml/min/kg** (moy \pm SEM)

Clairance urinaire de la créatinine endogène :

Osbaldiston et coll 1970 :

- Animaux : 35 chats sains
- Sédation / anesthésie : oui, propiomazine 0.3 mg IV
- Collectes : périodes de collecte d'urine de 20 minutes (répétition variable suivant les chats)
- Prélèvements : un prélèvement de sang au milieu de chaque période

- Dosage : méthode de Jaffé
- Résultat : **2.70 ± 1.12 ml/min/kg** (moy ± SD)

Contrairement à l'étude précédente, dans cette étude, la clairance urinaire de la créatinine endogène donne des valeurs significativement plus petites que la clairance urinaire de l'inuline (2.70 ± 1.12 ml/min/kg et 3.83 ± 0.83 ml/min/kg, soit une sous-estimation moyenne de 30 %). La corrélation entre les deux méthodes est mauvaise dans cette étude avec un coefficient de corrélation $r = 0,102$.

Russo et coll 1986 :

- Animaux : 12 chats sains
- Sédation / anesthésie : non
- Collectes : 2 périodes de collecte d'urine consécutives de 24 heures, cage à métabolisme
- Prélèvements : prélèvements de sang au début et à la fin de chaque période
- Dosage : méthode de Jaffé
- Résultat : **2.31 ± 0.47 ml/min/kg** (moy ± SD)

Uribe et coll 1992 :

- Animaux : 6 chats sains
- Sédation / anesthésie : non
- Collecte : 1 période de collecte d'urine de 24 heures avec des bacs à litière remplis de billes de polystyrène
- Prélèvements : prélèvements de sang au début et à la fin de la période.
- Dosage : méthode de Jaffé avec réactif de Lloyd
- Résultat : **1.81 ± 0.99 ml/min/kg** (moy ± SD)

Dans cette étude, les valeurs de la clairance urinaire de la créatinine endogène surestiment celles de la clairance urinaire de l'inuline par 39 % en moyenne (3.09 ± 1.00 ml/min/kg et 1.89 ± 0.78 ml/min/kg respectivement, en considérant les 6 chats sains et 3 chats partiellement néphrectomisés). Le coefficient de corrélation entre les deux méthodes est $r = 0.83$.

Deguchi et coll 1997 :

- Animaux : 6 chats sains
- Sédation / anesthésie : aucune information communiquée par les auteurs
- Collecte : 1 période de collecte d'urine de 60 minutes
- Prélèvement : un prélèvement de sang au milieu de la période
- Dosage : méthode de Jaffé
- Résultat : **2.64 ± 0.22 ml/min/kg** (moy ± SD)

ANNEXE 3

CLAIRANCE PLASMATIQUE DE L'INULINE

Caractéristiques et résultats des différentes études utilisant la clairance plasmatique de l'inuline pour mesurer le débit de filtration glomérulaire chez des chats sains

Pour chaque étude chez le chat sain, sont précisés le nombre d'animaux, les modalités d'anesthésie et d'administration du marqueur, les prélèvements sanguins réalisés, puis la méthode de dosage employée et le modèle pharmacocinétique, et enfin la valeur du DFG.

Fettman et coll 1985 :

- Animaux : 25 chats sains
- Sédation / anesthésie : non
- Administration : injection de 0.5 $\mu\text{Ci/kg}$ de ^{14}C -inuline en bolus IV
- Prélèvements : 9 prélèvements de sang : 1, 5, 10, 20, 40, 60, 90, 120 et 150 minutes.
- Dosage : compteur à scintillation
- Modèle : non compartimental
- Résultat : **$3.24 \pm 0.14 \text{ ml/min/kg}$** (moy \pm SEM)

Rogers et coll 1991 :

- Animaux : 6 chats sains
- Sédation / anesthésie : oui, halothane
- Administration : injection en bolus IV de 50 mg/kg d'inuline
- Prélèvements : 9 prélèvements de sang : 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180 et 240 minutes
- Dosage : méthode anthrone
- Modèles : monocompartimental ou bicompartimental
- Résultats : **$3.07 \pm 0.77 \text{ ml/min/kg}$** (moy \pm SD) (monocompartimental) (min 1.77-max 3.86) et **$2.47 \pm 0.71 \text{ ml/min/kg}$** (moy \pm SD) (bicompartimental) (min 1.56-max 3.11)

Une forte corrélation a été observée entre les deux modèles pharmacocinétiques ($r = 0.927$, $p < 0.01$). Le modèle monocompartimental donne une clairance moyenne plus grande car il sous-estime l'aire sous la courbe et donc surestime la clairance. L'auteur a observé une mauvaise corrélation entre la clairance plasmatique de l'inuline et la clairance urinaire de la créatinine exogène (modèle monocompartimental : $r = 0.538$, $p > 0.10$; modèle bicompartimental : $r = 0.625$, $p > 0.10$).

Brown et coll 1996b :

- Animaux : 3 chats sains
- Sédation / anesthésie : oui, pentobarbital 30 mg/kg IV
- Administration : injection IV de 150 mg d'inuline
- Prélèvements : 7 prélèvements de sang : 0, 1, 15, 35, 55, 75 et 95 minutes
- Dosage : méthode anthrone
- Modèles :
 - o non compartimental (Clp1),

- non compartimental simplifié à 3 prélèvements (Clp2)
- monocompartimental, simplifié, utilisant les deux prélèvements finaux, avec correction par la formule de Bröchner-Mortensen (Clp3)
- Résultats :
 - Clp1 = **2.48 ± 0.14 ml/min/kg** (moy ± SEM)
 - Clp2 = **2.08 ± 0.04 ml/min/kg** (moy ± SEM)
 - Clp3 = **3.73 ± 0.23 ml/min/kg** (moy ± SEM)

La première méthode donne la meilleure corrélation avec la clairance urinaire de la créatinine exogène (2.74 ± 0.04 ml/min/kg). La troisième méthode offre une mauvaise corrélation avec la méthode de référence, elle surestime la clairance urinaire de la créatinine en moyenne de 27 %. La deuxième méthode donne des résultats intermédiaires mais est intéressante car elle utilise uniquement 3 prélèvements.

Les coefficients de corrélation entre les clairances plasmatiques de l'inuline et la clairance urinaire de la créatinine exogène sont : Clp1 : $r^2 = 0.982$, $p = 0.09$; Clp2 : $r^2 = 0.977$, $p = 0.09$; Clp3 : $r^2 = 0.439$, $p = 0.54$.

Miyamoto 1998 :

- Animaux : 10 chats sains
- Sédation / anesthésie : non
- Administration : injection en bolus IV de 100 mg/kg d'inuline
- Prélèvements : 13 prélèvements de sang : 0, 1, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 180 et 240 minutes
- Dosage : méthode anthrone
- Modèles : bicompartimental et non compartimental
- Résultat : **3.63 ± 0.67 ml/min/kg** (moy ± SD) (bicompartimental)

Aucune différence significative n'a été trouvée entre les résultats des deux modèles pharmacocinétiques, le coefficient de corrélation était : $r = 0.994$, $p < 0.0001$. Miyamoto n'a pas observé de différence significative entre les valeurs de clairance lorsque le dernier prélèvement utilisé pour le calcul était 120, 180 ou 240 minutes. Cependant, l'aire extrapolée entre le dernier prélèvement et l'infini représentait plus de 10 % de l'aire totale sous la courbe si le dernier prélèvement était réalisé à 120 minutes, donc l'auteur conseille de prélever au-delà de 120 minutes.

Miller et coll 1999 :

- Animaux : 6 chats sains
- Sédation / anesthésie : non
- Administration : injection en bolus IV de $0.5 \mu\text{Ci/kg}$ d' ^3H -inuline
- Prélèvements : 9 prélèvements de sang : 0, 1, 5, 10, 20, 40, 60, 90, 120 et 150 minutes
- Dosage : compteur à scintillation
- Modèle : non compartimental
- Résultat : **2.49 ± 0.26 ml/min/kg** (moy ± SEM)

Miyamoto 2001b :

- Animaux : 10 chats sains
- Sédation / anesthésie : oui, kétamine 5 mg/kg IV
- Administration : injection IV de 50 mg/kg d'inuline
- Prélèvements : 5 prélèvements : 10, 45, 120, 180 et 240 minutes

- Dosage : méthode anthrone
- Modèle : non communiqué par l'auteur
- Résultat : **3.12 ± 0.10 ml/min/kg** (moy ± SEM)

Aucune différence significative n'a été observée entre les résultats de la clairance plasmatique de l'inuline et ceux de la clairance urinaire de la créatinine exogène (la différence moyenne était de -0.08 ml/min/kg, avec un intervalle de confiance à 95% de -0.91 à 0.75 ml/min/kg).

Haller et coll 2003 :

- Animaux : 30 chats sains
- Sédation / anesthésie : non
- Administration : injection de 3000 mg/m² d'une solution d'inuline à 2 % par bolus IV
- Prélèvements : 8 prélèvements de sang : 0, 3, 10, 20, 40, 80, 120 et 180 minutes
- Dosage : méthode enzymatique
- Modèle : bicompartimental
- Résultat : **2.72 (2.07-3.69) ml/min/kg**, médiane (min-max)

ANNEXE 4

CLAIRANCE PLASMATIQUE DE LA CREATININE

Caractéristiques et résultats des différentes études utilisant la clairance plasmatique de la créatinine pour mesurer le débit de filtration glomérulaire chez des chats sains

Pour chaque étude chez le chat sain, sont précisés : le nombre d'animaux, les modalités d'anesthésie et d'administration du marqueur, les prélèvements sanguins réalisés, puis la méthode de dosage employée et le modèle pharmacocinétique, et enfin la valeur du DFG.

Miyamoto 1998 :

- Animaux : 10 chats sains
- Sédation / anesthésie : non
- Administration : injection en bolus IV de 100 mg/kg de créatinine
- Prélèvements : 13 prélèvements de sang : 0, 1, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 120, 180 et 240 minutes
- Dosage : méthode de Jaffé
- Modèles : bicompartimental et non compartimental
- Résultat : **4.24 ± 0.67 ml/min/kg** (moy ± SD) (bicompartimental)

Une forte corrélation a été observée entre les deux modèles pharmacocinétiques ($r = 0.959$, $p < 0.0001$). La valeur de clairance moyenne obtenue est supérieure aux données classiques de DFG. L'aire estimée après le dernier prélèvement varie de 27 à 40 % de l'ASC totale selon que le dernier prélèvement est réalisé à 120, 180 ou 240 minutes. Miyamoto considère que la créatinine n'est pas un bon indicateur pharmacocinétique pour une estimation du DFG par la clairance plasmatique.

Le Garreres 2007 :

- Animaux : 6 chats sains
- Sédation / anesthésie : non
- Administration : injection en bolus IV de 40 mg/kg de créatinine
- Prélèvements : 8 prélèvements de sang : 5, 15, 30, 60, 120, 180, 360 et 480 minutes
- Dosage : méthode enzymatique
- Modèle : non compartimental
- Résultat : **2.3 ± 0.73 ml/min/kg** (moy ± SD)

Cette étude a obtenu une clairance plasmatique de la créatinine significativement plus élevée que la clairance plasmatique de l'exo-iohexol (1.8 ± 0.32 ml/min/kg).

Van Hoek et coll 2007 :

- Animaux : 12 chats sains (6 jeunes de 7 à 12 mois, 6 âgés de 9 à 12 ans)
- Sédation / anesthésie : non
- Administration : injection en bolus IV de 40 mg/kg de créatinine
- Prélèvements : 10 prélèvements de sang : 0, 5, 15, 30, 60, 120, 180, 360, 480 et 600 minutes

- Dosage : méthode enzymatique
- Modèle : non compartimental
- Résultat : **2.3 ± 0.66 ml/min/kg** (moy ± SD) (min 1.2- max 3.6)

Une bonne corrélation a été observée avec la clairance plasmatique de l'endo-iohexol et de l'exo-iohexol, mais pas avec la clairance plasmatique du ⁵¹Cr-EDTA. Le coefficient de variation inter-jour du DFG a été de 17.3 % pour l'ensemble des chats (sur 3 mesures à des semaines différentes).

Heiene et coll 2009 :

- Animaux : 51 chats sains
- Sédation / anesthésie : non
- Administration : injection en bolus IV de 40 mg/kg de créatinine
- Prélèvements : 5 prélèvements de sang : 0, 120, 180, 240 et 300 minutes
- Dosage : méthode enzymatique
- Modèles : monocompartimental et non compartimental
- Résultats : **3.19 ± 1.11 ml/min/kg** (moy ± SD) (monocompartimental),
0.97-5.41 ml/min/kg (intervalle de référence : moy ± 2SD)
2.55 ± 0.64 ml/min/kg (moy ± SD) (non compartimental),
1.27-3.83 ml/min/kg (intervalle de référence : moy ± 2SD)

Dans cette étude, les valeurs de la clairance de la créatinine sont significativement supérieures ($p < 0.01$) à celles de la clairance de l'iohexol (monocompartimental : 2.71 ± 0.97 ml/min/kg, non compartimental : 2.26 ± 0.62 ml/min/kg) et ce d'autant plus lorsque le modèle monocompartimental est utilisé. Aucune diminution du DFG n'a été observée lorsque l'âge des chats augmentait.

ANNEXE 5

CLAIRANCE PLASMATIQUE DE L'IOHEXOL

Caractéristiques et résultats des différentes études utilisant la clairance plasmatique de l'iohexol pour mesurer le débit de filtration glomérulaire chez des chats sains

Pour chaque étude, sont précisés le nombre d'animaux, les modalités d'anesthésie et d'administration du marqueur, les prélèvements sanguins réalisés, puis la méthode de dosage employée et le modèle pharmacocinétique, et enfin la valeur du DFG.

Brown et coll 1996a :

- Animaux : 5 chats sains
- Sédation / anesthésie : oui, thiamylal sodium 5 mg/kg IV puis halothane
- Administration : injection en bolus IV de 600 mg/kg d'iode
- Prélèvements : 7 prélèvements de sang : 0, 5, 30, 60, 105, 150 et 195 minutes après l'injection d'iohexol
- Modèles : bicompartimental, non compartimental, monocompartimental (avec puis sans correction par la formule de Bröchner-Mortensen)
- Dosage : fluorescence aux rayons X
- Résultats : valeurs de DFG non communiquées par les auteurs

Cette étude compare les différents modèles pharmacocinétiques. Les valeurs de clairance plasmatique (iohexol) obtenues avec les différents modèles sont comparées avec les valeurs obtenues avec la méthode de référence (clairance urinaire de la créatinine exogène). Le modèle qui donne les meilleurs résultats est le modèle non compartimental, avec la méthode des trapèzes (-0.01 ± 0.32 ml/min/kg : différence moyenne avec la méthode de référence ± 1.96 écart-type). Le modèle bicompartimental (0.03 ± 0.37 ml/min/kg) donne des résultats intermédiaires. Le modèle monocompartimental donne des résultats insuffisants (-0.33 ± 0.82 ml/min/kg), l'utilisation d'une formule de correction appliquée au modèle précédent n'améliore pas ces résultats (-0.35 ± 0.23 ml/min/kg).

Becker et coll 2000 :

- Animaux : 10 chats sains
- Sédation / anesthésie : non
- Administration : injection en bolus IV de 600 mg/kg d'iode
- Prélèvements : 3 prélèvements de sang : 150, 195 et 240 minutes
- Dosage : spectroscopie d'émission atomique sur plasma produit par laser
- Modèle : monocompartimental
- Résultats : **1.83 ± 0.56 ml/min/kg** (moy \pm SD) (min 1.07 - max 3.00), puis **2.05 ± 0.81 ml/min/kg** (moy \pm SD) (min 1.66 - max 2.73) six semaines après.

Aucune différence significative ne fut trouvée entre les deux mesures réalisées à 6 semaines d'intervalle.

Miyamoto 2001a :

- Animaux : 4 chats sains
- Sédation / anesthésie : oui, kétamine 5 mg/kg IV

- Administration : injection en bolus IV de 90 mg/kg d'iode
- Prélèvements : 3 prélèvements de sang : 120, 180 et 240 minutes
- Modèle : monocompartimental (corrigé par la formule de Bröchner-Mortensen)
- Dosage : méthode colorimétrique
- Résultat : **3.64 ± 0.13 ml/min/kg** (moy ± SEM)

Une très bonne corrélation a été trouvée entre la clairance plasmatique de l'iohexol et la clairance urinaire de la créatinine exogène ($r = 0.951$). Le coefficient de variance pour deux mesures de clairance consécutive était de $5 \pm 3 \%$.

Miyamoto 2001c :

- Animaux : 17 chats sains
- Sédation / anesthésie : non
- Administration : injection en bolus IV de 90 mg/kg d'iode
- Prélèvements : 3 prélèvements de sang : 120, 180 et 240 minutes
- Modèle : monocompartimental (corrigé par la formule de Bröchner-Mortensen)
- Dosage : méthode colorimétrique
- Résultat : **3.68 (3.22 – 6.23) ml/min/kg**, médiane (min-max)

Goy-Thollot et coll 2006a :

- Animaux : 19 chats sains
- Sédation / anesthésie : non
- Administration : injection en bolus IV de 450 mg/kg d'iode
- Prélèvements : 10 prélèvements de sang : 5, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150, 180 et 240 minutes
- Dosage : fluorescence aux rayons x
- Modèle : bicompartimental
- Résultat : **2.75 ± 0.74 ml/min/kg** (moy ± SD)

Le Garreres et coll 2007 :

- Animaux : 6 chats sains
- Sédation / anesthésie : non
- Administration : injection en bolus IV de 64.7 mg/kg d'iohexol (30 mg/kg d'iode)
- Prélèvements : 8 prélèvements de sang : 5, 15, 30, 60, 120, 180, 360 et 480 minutes
- Dosage : HPLC
- Modèle : non compartimental
- Résultat : exo-iohexol : **1.8 ± 0.32 ml/min/kg** (moy ± SD)

Cette étude a obtenu une clairance plasmatique de l'exo-iohexol significativement inférieure à la clairance plasmatique de la créatinine (2.3 ± 0.73 ml/min/kg) chez les mêmes 6 chats sains. Les valeurs de la clairance plasmatique de l'endo-iohexol chez ces 6 chats n'ont pas été mentionnées dans cette étude. Cependant, les auteurs ont observé une différence significative entre les clairances plasmatiques de l'exo-iohexol (1.7 ± 0.4 ml/min/kg) et celles de l'endo-iohexol (1.4 ± 0.4 ml/min/kg), en considérant à la fois les chats non azotémiques ($n = 6$) et les chats azotémiques ($n = 6$).

Van Hoek et coll 2007

- Animaux : 12 chats sains (6 jeunes de 7-12 mois, 6 âgés de 9-12 ans)
- Sédation / anesthésie : non
- Administration : injection IV de 64.7 mg/kg d'iohexol

- Prélèvements : 10 prélèvements de sang : 0, 5, 15, 30, 60, 120, 180, 360, 480 et 600 min
- Dosage : HPLC
- Modèle : non compartimental
- Résultat :
 - Exo-iohexol : **1.7 ± 0.29 ml/min/kg** (moy ± SD) (min 1.2 - max 2.1) pour le groupe entier, 1.8 ± 0.27 ml/min/kg (min 1.4 – max 2.2) pour les jeunes chats, 1.7 ± 0.28 (min 1.2 - max 2.1) pour les chats âgés.
 - Endo-iohexol : **3.0 ± 0.64 ml/min/kg** (min 2.0 - max 4.6) pour le groupe entier, 3.1 ± 0.54 ml/min/kg (min 2.0 – max 3.7) pour les jeunes chats, 2.9 ± 0.71 ml/min/kg (min 2.1-max 4.6) pour les chats âgés.

Cette étude a trouvé une différence significative entre les valeurs de clairance de l'exo-iohexol et celles de l'endo-iohexol. Aucun effet significatif de l'âge sur la clairance de ces deux composés n'a été observé. Le coefficient de variation inter-jour du DFG était de 7.05 % pour la clairance de l'exo-iohexol et de 14.16 % pour celle de l'endo-iohexol, pour l'ensemble des chats (3 mesures à des semaines différentes).

Goodman et coll 2009 :

- Animaux : 6 chats sains
- Sédation / anesthésie : non
- Administration : injection en bolus IV de 90 mg/kg d'iohexol
- Prélèvements : 4 prélèvements de sang : 0, 120, 180 et 240 minutes
- Dosage : HPLC
- Modèle : monocompartimental
- Résultat : **3.21 ± 0.25 ml/min/kg** (moy ± SEM)

Heiene et coll 2009 :

- Animaux : 51 chats sains
- Sédation / anesthésie : non
- Administration : injection en bolus IV de 647 mg/kg d'iohexol (300 mg/kg d'iode)
- Prélèvements : 5 prélèvements de sang : 0, 120, 180, 240 et 300 minutes
- Dosage : HPLC
- Modèles : monocompartimental et non compartimental
- Résultats : **2.71 ± 0.97 ml/min/kg** (moy ± SD) (monocompartimental),
0.77-4.65 ml/min/kg (intervalle de référence : moy ± 2SD)
2.26 ± 0.62 ml/min/kg (moy ± SD) (non compartimental),
1.02-3.50 ml/min/kg (intervalle de référence : moy ± 2SD)

Dans cette étude, les valeurs de la clairance de la créatinine (monocompartimental : 3.19 ± 1.11 ml/min/kg, non compartimental : 2.55 ± 0.64 ml/min/kg) sont significativement supérieures ($p < 0.01$) à celles de la clairance de l'iohexol, et ce d'autant plus lorsque le modèle monocompartimental est utilisé. Aucune diminution du DFG n'a été observée lorsque l'âge des chats augmentait.

ANNEXE 6

CLAIRANCE PLASMATIQUE DU ^{99m}Tc -DTPA

Caractéristiques et résultats des différentes études utilisant la clairance plasmatique du ^{99m}Tc -DTPA pour mesurer le débit de filtration glomérulaire chez des chats sains

Pour chaque étude chez le chat sain, sont précisés : le nombre d'animaux, les modalités d'anesthésie et d'administration du marqueur, les prélèvements sanguins réalisés, puis la méthode de dosage employée et le modèle pharmacocinétique, et enfin la valeur du DFG.

Russo et coll 1986 :

- Animaux : 12 chats sains
- Sédation / anesthésie : non
- Administration : dose de ^{99m}Tc -DTPA injectée non communiquée par les auteurs
- Prélèvements : 7 prélèvements de sang : 15, 30, 60, 90, 120, 150 et 180 minutes
- Modèle : monocompartimental et bicompartimental
- Dosage : compteur à scintillation
- Résultat : **$2.68 \pm 0.68 \text{ ml/min/kg}$** (moy \pm SD) (monocompartimental)(min 1.72 - max 3.84), **$2.52 \pm 0.58 \text{ ml/min/kg}$** (moy \pm SD) (bicompartimental)(min 1.65 - max 3.49)

L'utilisation du modèle monocompartimental donne des résultats de DFG plus élevés que ceux obtenus avec le modèle bicompartimental, probablement en raison d'une sous-estimation de l'aire sous la courbe car le modèle monocompartimental néglige la phase de distribution et conduit à une sous-estimation du DFG. Les valeurs de la clairance urinaire de la créatinine endogène sur 24 heures ($2.31 \pm 0.47 \text{ ml/min/kg}$) ne sont pas significativement différentes des valeurs de la clairance du ^{99m}Tc -DTPA ($2.52 \pm 0.58 \text{ ml/min/kg}$, modèle bicompartimental). Cependant, le coefficient de corrélation entre les 2 méthodes est faible : 0.495.

Rogers et coll 1991 :

- Animaux : 6 chats sains
- Sédation / anesthésie : oui, halothane
- Administration : injection en bolus IV de $0.91 \pm 0.11 \text{ mCi}$ de ^{99m}Tc -DTPA
- Prélèvements : 4 prélèvements de sang : 0, 60, 120 et 180 minutes
- Modèle : non communiqué par les auteurs
- Dosage : compteur à scintillation
- Résultat : **$2.60 \pm 0.72 \text{ ml/min/kg}$** (moy \pm SD) (min 1.69 - max 3.52)

Une corrélation significative est trouvée avec la clairance urinaire de la créatinine exogène sur 30 minutes ($r = 0.852$, $p < 0.05$).

Dans cette même étude, une méthode alternative est testée pour mesurer la clairance plasmatique du ^{99m}Tc -DTPA. Un détecteur de radioactivité est placé au niveau des os frontaux sur la ligne médiane du crâne. L'activité radioactive de la zone est enregistrée à $t = 0, 60, 120$ et 180 minutes.

Résultat : DFG = **$2.46 \pm 0.64 \text{ ml/min/h}$** (moy \pm SD) (min 1.71 - max 3.43)

Cette technique offre une moins bonne corrélation avec la clairance urinaire de la créatinine exogène par rapport à la méthode usuelle. Cependant, une forte corrélation est obtenue entre les deux méthodes utilisant le ^{99m}Tc -DTPA ($r = 0.897$, $p < 0.05$).

Graves et coll 1994 :

- Animaux : 11 chats sains
- Sédation / anesthésie : non
- Administration : injection en bolus IV d'environ 1 mCi de ^{99m}Tc -DTPA
- Prélèvements : 4 prélèvements de sang : 30, 60, 120 et 180 minutes
- Modèle : monocompartimental
- Dosage : compteur à scintillation
- Résultat : **2.02 ± 0.27 ml/min/kg** (moy \pm SD) (min 1.68 - max 2.43)

Reichle et coll 2002 :

- Animaux : 5 chats sains
- Sédation / anesthésie : oui, médétomidine et butorphanol (doses non communiquées par les auteurs)
- Administration : injection en bolus IV de 100 μCi de ^{99m}Tc -DTPA
- Prélèvements : 5 prélèvements de sang : 5, 10, 45, 90 et 240 minutes
- Modèle : bicompartimental
- Dosage : compteur à scintillation
- Résultat : **2.1 ± 0.2 ml/min/kg** (moy \pm SD)

Bolliger et coll 2005 :

- Animaux : 2 groupes de 10 chats sains
- Sédation / anesthésie : non
- Administration : injection en bolus IV d'environ 1 mCi de ^{99m}Tc -DTPA (37 MBq)
- Prélèvements : 3 prélèvements de sang : 90, 120 et 180 minutes
- Modèle : monocompartimental
- Dosage : compteur à scintillation
- Résultats : **3.5 ± 0.4 et 3.5 ± 0.3 ml/min/kg** (moy \pm SEM)

McClellan et coll 2006 :

- Animaux : 8 chats sains
- Sédation / anesthésie : non
- Administration : injection en bolus IV d'environ 100 à 150 μCi de ^{99m}Tc -DTPA
- Prélèvements : 7 prélèvements de sang : 15, 30, 60, 90, 120, 150 et 240 min
- Modèle : non mentionné par les auteurs
- Dosage : compteur à scintillation
- Résultat : **2.84 (1.82 - 4.19) ml/min/kg** (médiane (min-max))

Une mauvaise corrélation est observée avec la clairance urinaire de l'inuline sur 30 minutes (médiane : 3.01 ml/kg/min (min 1.91- max 4.67), $r^2 = 0.48$, $p = 0.06$). Cette sous-estimation est également observée sur les autres chats de l'étude lors d'administration de solutés et de diurétiques.

ANNEXE 7

CLAIRANCE PLASMATIQUE DU ^{51}Cr -EDTA

Caractéristiques et résultats des différentes études utilisant la clairance plasmatique du ^{51}Cr -EDTA pour mesurer le débit de filtration glomérulaire chez des chats sains

Pour chaque étude chez le chat sain, sont précisés : le nombre d'animaux, les modalités d'anesthésie et d'administration du marqueur, les prélèvements sanguins réalisés, puis la méthode de dosage employée et le modèle pharmacocinétique, et enfin la valeur du DFG.

Van Hoek et coll 2007 :

- Animaux : 6 chats sains âgés (9-12 ans)
- Sédation / anesthésie : non
- Administration : injection en bolus IV de 3.7mCi de ^{51}Cr -EDTA
- Prélèvements : 7 prélèvements de sang : 5, 15, 30, 60, 120, 180 et 240 minutes
- Modèle : bicompartimental
- Dosage : compteur à scintillation
- Résultat : **1.34 ± 0.59 ml/min/kg** (moy ± SD)

Cette étude donne des résultats de DFG relativement faibles par rapport aux valeurs de DFG généralement obtenues avec ce marqueur ou d'autres. La reproductibilité des mesures de clairance du ^{51}Cr -EDTA est apparue insuffisante (coefficient de variation moyen de 43.7 %, 3 mesures à des semaines différentes : J8, J43 et J50) pour détecter précocement une insuffisance rénale ou pour permettre un suivi.

Vandermeulen et coll 2008 :

- Animaux : 19 chats sains
- Sédation / anesthésie : non
- Administration : injection en bolus IV de 4.25 MBq de ^{51}Cr -EDTA
- Prélèvements : 7 prélèvements de sang : 5, 15, 30, 60, 120, 180 et 240 minutes
- Modèle : bicompartimental
- Dosage : compteur à scintillation
- Résultat : **2.4 ± 1.3 ml/min/kg** (moy ± SD)

Cette étude utilise la méthode de conversion avec le volume de distribution : à partir des résultats de la méthode à 7 prélèvements, le volume de distribution est calculé à chaque temps t (toutes les 6 minutes). Une régression non linéaire est alors réalisée entre chaque V_t et la clairance plasmatique obtenue avec la méthode de référence. Des équations sont élaborées entre Cl_p et V_t . Le temps de prélèvement idéal déterminé dans cette étude a été 48 minutes après injection du marqueur, l'équation associée a été $Cl_p \text{ (ml/min)} = 0.0066.V_{t48\text{min}} \text{ (ml)} - 0.9287$ avec $V = \text{Dose totale administrée} / \text{concentration plasmatique}$. Une forte corrélation ($r^2 = 0.9414$) a été trouvée entre les valeurs de clairance du ^{51}Cr -EDTA obtenues avec la méthode à prélèvement unique et celles avec la méthode de référence à prélèvements multiples.

ANNEXE 8

SCINTIGRAPHIE RENALE

Caractéristiques et résultats des différentes études utilisant la scintigraphie rénale pour mesurer le débit de filtration glomérulaire chez des chats sains

Pour chaque étude chez le chat sain, sont précisés le nombre d'animaux, les modalités d'anesthésie et d'administration du marqueur, la période et les corrections utilisées, et enfin la valeur du DFG.

Uribe et coll 1992 :

- Animaux : 6 chats sains
- Sédation / anesthésie : non
- Administration : injection IV de 1 à 2 mCi de ^{99m}Tc -DTPA
- Période utilisée : 1-3 minutes
- Corrections réalisées : avec ou sans correction de « bruit de fond », avec ou sans correction de profondeur
- Résultat : valeurs de DFG obtenues non communiquées (uniquement le pourcentage de captation rénal du ^{99m}Tc -DTPA)

Cette étude compare la méthode de scintigraphie rénale avec la méthode de référence : la clairance urinaire de l'inuline. Une bonne corrélation ($r = 0.81$) a été trouvée entre le pourcentage de captation rénal du ^{99m}Tc -DTPA et le DFG obtenu avec la clairance urinaire de l'inuline. Uribe et coll (1992) ont comparé les résultats en fonction des corrections réalisées. Sans correction, le coefficient de corrélation avec la méthode de référence (clairance urinaire de l'inuline) est $r = 0.77$. La correction de « bruit de fond » améliore la corrélation avec la méthode de référence ($r = 0.81$) tandis que la correction par atténuation par la profondeur la diminue ($r = 0.72$).

La meilleure corrélation est obtenue en exploitant uniquement la période entre 1 et 3 minutes avec seulement une correction de « bruit de fond » : $r = 0.81$.

La corrélation diminue si on utilise des mesures trop précoces (30-60 secondes) ou trop tardives (plus de 4 minutes). Etant donné que 5 à 10 % du DTPA se lie aux protéines plasmatiques, une correction peut s'avérer nécessaire afin de ne pas sous-estimer le DFG. Cependant, l'étude d'Uribe et coll (1992) montre que cette correction n'améliore pas significativement la mesure du DFG ($r = 0.78$ avec cette correction, $r = 0.81$ sans cette correction). Uribe et coll ont donc montré dans leur étude que la correction d'atténuation par la profondeur n'apportait pas une meilleure corrélation dans la mesure du DFG avec les méthodes de référence. Ainsi la quasi-totalité des études postérieures utilise uniquement la correction de « bruit de fond ».

Adams et coll 1995 :

- Animaux : 10 chats sains
- Sédation / anesthésie : oui, tiletamine et zolazepam (Telazol®), 6.6 mg/kg IM
- Administration : injection en bolus IV de 1 à 2 mCi de ^{99m}Tc -DTPA
- Période utilisée : 1-3 minutes
- Corrections réalisées : correction de « bruit de fond » mais pas de correction de profondeur
- Résultat : **$2.91 \pm 0.69 \text{ ml/min/kg}$** (moy \pm SD)

Reichle et coll 2002 :

- Animaux : 5 chats sains
- Sédation / anesthésie : médétomidine (dose non communiquée par les auteurs)
- Administration : injection en bolus IV de 1mCi de ^{99m}Tc -DTPA
- Période utilisée : 1-3 minutes
- Corrections réalisées : correction de « bruit de fond » mais pas de correction de profondeur
- Résultat : **$4.1 \pm 2.3 \text{ ml/min/kg}$** (moy \pm SD)

Les auteurs ont obtenu un DFG moyen avec la scintigraphie rénale (^{99m}Tc -DTPA) environ deux fois plus important que celui obtenu avec la clairance plasmatique du même marqueur : $4.1 \pm 2.3 \text{ ml/min/kg}$ et $2.1 \pm 0.2 \text{ ml/min/kg}$. Cependant, cette différence n'est pas significative du fait de l'important écart-type des valeurs obtenues avec la scintigraphie.

Hecht et coll 2008 :

- Animaux : 10 chats sains,
- Sédation / anesthésie : oui, diazepam 0.1-0.25 mg/kg IV et kétamine 2-5 mg/kg IV
- Administration : injection en bolus IV de $2.8 \pm 0.2 \text{ mCi}$ de ^{99m}Tc -DTPA
- Période utilisée : 1-3 minutes
- Corrections réalisées : correction de « bruit de fond » mais pas de correction de profondeur
- Résultat : **$2.79 \pm 0.83 \text{ ml/min/kg}$** (moy \pm SD) ($1.39 \pm 0.43 \text{ ml/min/kg}$ pour le DFG de chaque rein)

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure schématique d'un néphron	8
Figure 2 : Corpuscule rénal en microscopie électronique	8
Figure 3 : Structure schématique du glomérule	9
Figure 4 : Coupe détaillée d'un glomérule	10
Figure 5 : Illustration schématique de l'ultrastructure d'un glomérule	11
Figure 6 : Ultrastructure d'un glomérule en microscopie électronique	11
Figure 7 : La barrière de filtration en microscopie électronique	13
Figure 8 : Structure schématique de la barrière de filtration	13
Figure 9 : Les pressions hydrostatiques et oncotiques s'exerçant entre le capillaire glomérulaire et l'espace de Bowman	14
Figure 10 : Profil des concentrations plasmatiques du marqueur en fonction du temps après administration intraveineuse	20
Figure 11 : Représentation schématique du modèle monocompartimental	22
Figure 12 : Exemple d'une courbe de décroissance plasmatique dans le modèle monocompartimental	22
Figure 13 : Représentation schématique du modèle bicompartimental	23
Figure 14 : Représentation graphique de la courbe de décroissance plasmatique du marqueur dans le modèle bicompartimental.....	24
Figure 15 : Illustration de l'application de la méthode des trapèzes sur une courbe de décroissance plasmatique d'un marqueur	25
Figure 16 : Réactions chimiques intervenant dans le dosage de la créatinine par la méthode enzymatique	38
Figure 17 : Images de la capture progressive du ^{99m}Tc -DTPA par les reins après injection intraveineuse.....	54
Figure 18 : Courbe représentant l'activité des régions d'intérêt rénales en fonction du temps (rénogramme) après injection intraveineuse de ^{99m}Tc -DTPA	55
Figure 19 : Relation entre la concentration plasmatique en créatinine (Pcr) et la clairance plasmatique de l'iohexol (PCio ~DFG) chez le chat	65

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Relations entre la clairance et le débit de filtration glomérulaire en fonction des caractéristiques du marqueur	19
Tableau 2 : Résumé des valeurs de débit de filtration glomérulaire obtenues chez le chat sain par la clairance urinaire de l'inuline radiomarquée ou non	36
Tableau 3 : Résumé des valeurs de débit de filtration glomérulaire obtenues chez le chat sain par la clairance urinaire de la créatinine	40
Tableau 4 : Résumé des valeurs de débit de filtration glomérulaire obtenues chez le chat sain par la clairance plasmatique de l'inuline radiomarquée ou non	43
Tableau 5 : Résumé des valeurs de débit de filtration glomérulaire obtenues chez le chat sain par la clairance plasmatique de la créatinine	44
Tableau 6 : Résumé des valeurs de débit de filtration glomérulaire obtenues chez le chat sain par la clairance plasmatique de l'iohexol	48
Tableau 7 : Résumé des valeurs de débit de filtration glomérulaire obtenues chez le chat sain par la clairance plasmatique du ^{99m}Tc -DTPA	51
Tableau 8 : Résumé des valeurs de débit de filtration glomérulaire obtenues chez le chat sain par la clairance plasmatique du ^{51}Cr -EDTA	52
Tableau 9 : Résumé des valeurs de débit de filtration glomérulaire obtenues chez le chat sain par scintigraphie rénale	57
Tableau 10 : Avantages et inconvénients des principales méthodes de mesure du débit de filtration glomérulaire chez le chat	58
Tableau 11 : Synthèse de toutes les valeurs de débit de filtration glomérulaire obtenues chez le chat sain par les différentes méthodes de mesure	60
Tableau 12 : Répartition des résultats de débit de filtration glomérulaire publiés chez le chat sain.....	62
Tableau 13 : Valeurs de la concentration plasmatique de créatinine et d'urée, et de la clairance plasmatique de l'iohexol pour les 4 groupes de chats.....	65
Tableau 14 : Résumé des valeurs de débit de filtration glomérulaire chez des chats hyperthyroïdiens dans les différentes études	69

LISTE DES ENCADRES

Encadré 1 : Protocole simplifié de mesure de la clairance rénale.....	19
Encadré 2 : Calcul de la clairance plasmatique d'un marqueur après un bolus IV.....	21
Encadré 3 : Calcul de la clairance plasmatique avec le modèle monocompartimental.....	23
Encadré 4 : Calcul de la clairance plasmatique avec le modèle bicompartimental.....	25

LISTE DES ABREVIATIONS

ASC : aire sous la courbe
BSA (body surface area) : surface corporelle
BUN (blood urea nitrogen) : azote uréique sanguin tel que $\text{BUN (mg/dl)} \times 2.14 = \text{urée (mg/dL)}$
Clp : clairance plasmatique
Clu : clairance urinaire.
DFG : débit de filtration glomérulaire
DTPA : acide diéthylène-triamine-penta-acétique
EDTA : acide éthylène-diamine-tétra-acétique
HPLC (high-performance liquid chromatography) : chromatographie liquide à haute performance
IRC : insuffisance rénale chronique
IV : intraveineuse
SC : sous-cutanée
SD (standard deviation) : écart-type
SEM (standard error of the mean) : erreur-type de la moyenne
SRAA : système rénine angiotensine aldostérone

SOMMAIRE

PLAN.....	5
INTRODUCTION	6
PARTIE I : LA FILTRATION GLOMERULAIRE	7
I. Rappels anatomiques	8
I.1. Anatomie du néphron	8
I.2. Organisation du corpuscule de Malpighi	8
I.2.1. Réseau de capillaires glomérulaires	9
I.2.2. Capsule de Bowman	9
I.2.3. Mésangium	10
I.3. Histologie du filtre glomérulaire	11
I.3.1. Endothélium fenestré des capillaires	12
I.3.2. Membrane basale	12
I.3.3. Podocytes	12
I.4. Sélectivité du filtre glomérulaire	13
II. Physiologie de la filtration glomérulaire	14
II.1. Facteurs déterminant le débit de filtration glomérulaire	14
II.1.1. Pressions et gradients impliqués dans la filtration	14
II.1.2. Pression nette d'ultrafiltration	15
II.1.3. Débit néphronique et débit de filtration glomérulaire total	15
II.2. Quantification des forces déterminant le débit de filtration glomérulaire chez le chat	16
PARTIE II : PRINCIPE DE CLAIRANCE	17
I. Définition	18
II. Caractéristiques du marqueur de filtration idéal	18
III. Clairance urinaire	19
III.1. Définition	19
IV. Clairance plasmatique	20
IV.1. Définition	20
IV.2. Les différents modèles pharmacocinétiques utilisés pour calculer l'aire sous la courbe	21
IV.2.1. Modèle pharmacocinétique monocompartimental	21
IV.2.2. Modèle pharmacocinétique bicompartimental	23
IV.2.3. Modèle pharmacocinétique multi-compartimental	25
IV.2.4. Approche non compartimentale	25
IV.3. Stratégies limitées de prélèvement	26
IV.3.1. Choix du nombre et des temps de prélèvement.....	26
IV.3.2. Equations correctrices	27
a. Méthode de Bröchner-Mortensen et dérivés	27
b. Utilisation du volume de distribution	28
V. Indexation de la clairance	30

PARTIE III : LES DIFFERENTES TECHNIQUES DE MESURE DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ LE CHAT.....31

I. Considérations générales	32
II. Méthodes de clairance urinaire	33
II.1. Protocole général.....	33
II.2 Clairance urinaire de l'inuline : méthode de référence pour mesurer le DFG	35
II.2.1. Propriétés de l'inuline	35
II.2.2. Dosage de l'inuline	35
II.2.3. Caractéristiques et résultats des différentes études utilisant la clairance plasmatique de l'inuline pour mesurer le débit de filtration glomérulaire chez des chats sains	36
II.3. Clairance urinaire de la créatinine	37
II.3.1. Propriétés du marqueur.....	37
II.3.2. Dosage de la créatinine	37
II.3.3 Comparaison entre la méthode de clairance utilisant la créatinine exogène et celle utilisant la créatinine endogène	39
II.3.4. Caractéristiques et résultats des différentes études utilisant la clairance plasmatique de la créatinine pour mesurer le débit de filtration glomérulaire chez des chats sains.....	39
II.4. Limites des méthodes de clairance urinaire	41
III. Méthodes de clairance plasmatique	41
III.1. Protocole général	41
III.2. Clairance plasmatique de l'inuline	41
III.2.1. Caractéristiques et résultats des différentes études utilisant la clairance plasmatique de l'inuline pour mesurer le débit de filtration glomérulaire chez des chats sains	41
III.3. Clairance plasmatique de la créatinine	43
III.3.1. Caractéristiques et résultats des différentes études utilisant la clairance plasmatique de la créatinine pour mesurer le débit de filtration glomérulaire chez des chats sains	43
III.4. Clairance plasmatique de produits de contraste	44
III.4.1. Clairance plasmatique de l'iothalamate	45
a. Propriétés de l'iothalamate	45
b. Caractéristiques et résultats de l'étude utilisant la clairance plasmatique de l'iothalamate pour mesurer le débit de filtration glomérulaire chez des chats sains	45
III.4.2. Clairance plasmatique de l'iohexol	45
a. Propriétés de l'iohexol	45
b. Dosage de l'iohexol	45
c. Caractéristiques et résultats des différentes études utilisant la clairance plasmatique de l'iohexol pour mesurer le débit de filtration glomérulaire chez des chats sains	46
III.4.3. Utilisation des chélates de gadolinium	47
III.5. Clairance plasmatique de molécules chélatrices radiomarquées	49
III.5.1. Clairance plasmatique du ^{99m} Tc-DTPA	49
a. Propriétés du ^{99m} Tc-DTPA	49
b. Dosage du ^{99m} Tc-DTPA	50

c. Caractéristiques et résultats des différentes études utilisant la clairance plasmatique du ^{99m}Tc -DTPA pour mesurer le débit de filtration glomérulaire chez des chats sains	50
III.5.2. Clairance plasmatique du ^{51}Cr -EDTA	51
a. Propriétés du ^{51}Cr -EDTA	51
b. Dosage du ^{51}Cr -EDTA	51
c. Caractéristiques et résultats des différentes études utilisant la clairance plasmatique du ^{51}Cr -EDTA pour mesurer le débit de filtration glomérulaire chez des chats sains	51
III.6. Limites des méthodes de clairance plasmatique	52
IV. Une méthode alternative : la scintigraphie rénale	53
IV.1. Principe de la scintigraphie rénale	53
IV.2. Protocole général de la scintigraphie rénale	53
IV.3. Analyse des images dynamiques obtenues par scintigraphie rénale	54
IV.4. Caractéristiques et résultats des différentes études utilisant la scintigraphie rénale pour mesurer le débit de filtration glomérulaire chez des chats sains.....	56
IV.5. Avantages et inconvénients de la scintigraphie rénale	57
V. Avantages et inconvénients des principales méthodes de mesure du débit de filtration glomérulaire chez le chat	58
VI. Synthèse de toutes les valeurs de débit de filtration glomérulaire obtenues chez le chat sain	60
PARTIE IV : INTERET CLINIQUE DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE	63
I. Mesure du débit de filtration glomérulaire lors d'insuffisance rénale chronique.....	64
II. Mesure du débit de filtration glomérulaire lors d'hyperthyroïdie	66
II.1. Les valeurs du débit de filtration glomérulaire chez le chat hyperthyroïdien	66
II.2. Effet du traitement de l'hyperthyroïdie sur le débit de filtration glomérulaire ...	67
III. Autres utilisations de la mesure du débit de filtration glomérulaire	69
III.1. Etude de l'effet de régimes alimentaires sur la fonction rénale de chats insuffisants rénaux	69
III.2. Intérêt du débit de filtration glomérulaire dans l'ajustement posologique	70
III.3. Etude de l'effet de médicaments sur la fonction rénale	70
III.4. Etude de l'impact de la néphrotomie sur la fonction rénale.....	71
CONCLUSION	72
BIBLIOGRAPHIE	73
ANNEXES	82
Annexe 1 : clairance urinaire de l'inuline	83
Annexe 2 : clairance urinaire de la créatinine	85
Annexe 3 : clairance plasmatique de l'inuline	88
Annexe 4 : clairance plasmatique de la créatinine	91

Annexe 5 : clairance plasmatique de l'iohexol	93
Annexe 6 : clairance plasmatique du ^{99m}Tc -DTPA	96
Annexe 7 : clairance plasmatique du ^{51}Cr -EDTA	98
Annexe 8 : scintigraphie rénale	99
Liste des figures	101
Liste des tableaux	102
Liste des encadrés	103
Liste des abréviations	104
SOMMAIRE	105

Toulouse, 2010

NOM : SEURET

Prénom : Clément

TITRE : LE DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE CHEZ LE CHAT : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

RESUME :

Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est le meilleur indicateur fonctionnel de la fonction rénale. En médecine féline, cette méthode reste encore peu pratiquée. Le but de ce travail a été de recenser l'ensemble des données existantes dans la littérature sur le DFG dans l'espèce féline et d'en faire une synthèse. Les principes fondamentaux des méthodes de clairance urinaire et plasmatique sont présentées. Une attention particulière a été portée sur les modèles pharmacocinétiques utilisés ainsi que les stratégies limitées de prélèvements et les équations correctrices d'estimation du DFG, essentielles pour la réalisation pratique de la mesure du DFG chez le chat. Les différentes techniques de mesure du DFG sont ensuite présentées pour chaque marqueur ainsi que leurs limites et avantages respectifs. L'analyse globale de ces résultats démontrent que 86% des valeurs de DFG publiées chez le chat sain sont comprises entre 2 et 4 mL/min/kg. Enfin, dans une dernière partie, l'intérêt clinique de la mesure du DFG en médecine féline est présenté à la fois pour des indications rénales (insuffisance rénale), mais aussi extrarénales (hyperthyroïdie, étude nutritionnelle, ajustement posologique, etc.).

MOTS-CLES : DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE – CHAT – CLAIRANCE - REIN

ENGLISH TITLE : GLOMERULAR FILTRATION RATE IN THE CAT : A REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT :

Glomerular filtration rate (GFR) is considered as the best overall indicator of renal function. In feline medicine, GFR assessment is rarely performed in routine practice. The objective of this work was to review the data published in the literature regarding GFR in the feline species. The basic principles of the urinary and plasma clearances methods used are first presented. A special emphasis has been done on pharmacokinetic modelling, limited sampling strategies and correction equations, which are pivotal to improve the practicability of GFR measurement in the cat. The various methods for GFR measurements are then extensively reviewed for each GFR marker with their specific limits and advantages. The summarized data allow to demonstrate that 86% of the GFR values in the healthy cat are between 2 and 4 mL/min/kg. In the last part, the clinical relevance of GFR assessment in feline medicine is presented for both renal (eg, chronic kidney disease) and extrarenal indications (hyperthyroidism, nutritional effect, dosage regimen adjustment, etc.).

KEYWORDS : GLOMERULAR FILTRATION RATE – CAT– CLEARANCE - KIDNEY